

На правах рукописи

КОЧЕТКОВ  
ЯКОВ АНАТОЛЬЕВИЧ

**МАРКЕРЫ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА ПРИ  
ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

03.00.13 – физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук

**Москва, 2009**

Работа выполнена в лаборатории психоэндокринологии Московского НИИ психиатрии Росздрава

Научный руководитель:

кандидат биологических наук  
**Чепурнова Нина Евгеньевна**

Консультант

доктор медицинских наук, профессор  
**Горобец Людмила Николаевна**

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор  
**Дубынин Вячеслав Альбертович**  
биологический факультет МГУ им.  
М.В.Ломоносова

доктор биологических наук, профессор  
**Ковальзон Владимир Матвеевич**  
Институт проблем экологии и эволюции  
им. А.Н. Северцова РАН

Ведущая организация: ФГУ Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского Росздрава

Защита диссертации состоится 9 ноября 2009 г. в 15 ч 30 мин в ауд. М-1 на заседании диссертационного совета Д 501.001.93 биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова (Ленинские горы, Москва, ГСП-1, 119991).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова

Автореферат разослан 9 октября 2009 г.

Учёный секретарь диссертационного совета Д 501.001.93

Б.А.Умарова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последние десятилетия изучение состояния эндокринной системы при депрессивных расстройствах является одним из самых перспективных направлений биологической психиатрии и психонейроэндокринологии. Этому вопросу посвящено огромное количество экспериментальных и клинических исследований, в том числе и в нашей стране. В большинстве этих работ центральная роль отводится нарушениям различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) при депрессии. При этом активно изучается также значение дисбаланса гормонов тиреоидной оси и оси половых гормонов, а также нарушения секреции пролактина, соматотропного гормона, мелатонина, различных нейропептидов в развитии и течении депрессивных расстройств (Белкин А.И., 1983, Краснов В.Н., 1987, Dinan T.G., 1994, Halbreich U., 1985, Holsboer F., 1999, Nemeroff C.B., 1992, Wolkowitz O.M., 2001).

Исследования показывают, что многие пациенты с депрессией имеют те или иные нарушения, связанные с ГГН-осью. Это гиперкортизолемиа и увеличение размеров надпочечников (Nemeroff C.B., 1992, Wolkowitz O.M., 2001), изменённый суточный ритм секреции кортизола и АКТГ (Harris T.O., 2000), отсутствие реакции на дексаметазоновый тест (Коханенко Э.М., 1985, Dinan T.G. 1994), а также уменьшение количества рецепторов кортизола в гиппокампе (McQuade R., 2000, Modell S., 1997). Используя современные методы диагностики, такие как кортиколиберин-дексаметазоновый тест можно обнаружить нарушения ГГН-оси более чем у 80% пациентов с депрессией (Hatzinger M., 2000, Heuser I., 1994).

Большой интерес у исследователей вызывает изучение вопросов о соотношении катаболических и анаболических процессов при депрессивных состояниях (McEwen B.S., 2000, Wolkowitz O.M., 1999). В целом, гиперсекреция кортизола вызывает сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов, т.е. процессы распада и высвобождения энергии начинают преобладать над анаболическими процессами, процессами роста. Об этом также свидетельствует низкий уровень гормонов, обладающих анаболическим эффектом – гормона роста, соматомединов, андрогенов, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА-сульфата. Всё более очевидным становится тот факт, что отрицательные эффекты кортизола проявляются не сами по себе, а на фоне истощения резерва анаболических гормонов при депрессии. Одним из важных показателей соотношения катаболических и анаболических процессов служит соотношение уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) (McEwen B.S., 2000, Wolkowitz O.M., 1999).

**Цель исследования:** изучение особенностей изменения уровня анаболических и катаболических гормонов и их взаимосвязь с клинической симптоматикой у пациентов с депрессивными расстройствами.

### **Задачи исследования:**

1. Изучение соотношения анаболических и катаболических гормонов у пациентов с депрессивным расстройством.
2. Изучение взаимосвязи выраженности депрессивной симптоматики и гормональных изменений у пациентов с депрессивным расстройством.
3. Анализ влияния длительности заболевания и ведущего аффекта на соотношение анаболических и катаболических гормонов.
4. Сравнительное изучение влияния антидепрессантов на динамику гормональных показателей и на соотношение анаболических и катаболических гормонов.

**Научная новизна и теоретическая значимость исследования.** В работе впервые в отечественной биологической психиатрии было проведено исследование дисбаланса анаболических и катаболических процессов при депрессивных расстройствах, которые позволяют расширить представление о роли указанного дисбаланса в патогенезе депрессии. Определены различия гормональных изменений в зависимости от тяжести заболевания и вида депрессивного аффекта. Показано влияние длительности депрессии на функциональное состояние различных эндокринных осей и баланс анаболических и катаболических гормонов. Определены различия во влиянии антидепрессантов на ряд гормональных показателей.

**Практическая значимость.** Полученные данные могут быть использованы для разработки прогностических критериев эффективности терапии: восстановление нормального функционирования эндокринной системы может являться маркером стойкой ремиссии, в то время как неизменный уровень гормональных показателей может указывать на нестойкость достигнутого клинического улучшения и целесообразность изменения терапевтической тактики.

Изучение гормональных нарушений у больных депрессией поможет проводить дифференциальную диагностику между депрессивными расстройствами и некоторыми заболеваниями эндокринной системы.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены и обсуждены на XIV съезде психиатров России (Москва, 2005), XIII Всемирном психиатрическом конгрессе (Каир, Египет, 2005), Международном конгрессе Всемирной психиатрической ассоциации (Стамбул, Турция, 2006), Учёном совете Московского НИИ психиатрии Росздрава (2007), Школе молодых учёных в области психического здоровья (Ясная Поляна, 2008).

**Публикации по теме диссертации.** Основное содержание диссертации отражено в 10 публикациях (из них 5 научных статей в рецензируемых российских журналах и сборниках и 5 тезисов).

### **Объём и структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов и

списка цитируемой литературы, включающего 210 источников литературы. Работа изложена на 140 страницах, иллюстрирована 35 рисунками и 11 таблицами.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 79 человек – 64 женщины и 15 мужчин. Пациенты проходили стационарное лечение в клинике МНИИ психиатрии Росздрава и амбулаторное психиатрическое лечение в психотерапевтическом кабинете поликлиники N 149 г. Москвы.

Критериями включения в исследование послужили:

- возраст 21 – 55 лет
- диагноз «Депрессивный эпизод лёгкой, средней и тяжёлой степени» (F 32.0, F 32.1, F 32.2 по МКБ-10), «Реккурентное депрессивное расстройство» (F 33 по МКБ-10), «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F 41.2 по МКБ-10).

- отсутствие эндокринологических заболеваний
- отсутствие беременности и лактации у женщин
- информированное согласие на участие в исследовании

Исследование проводилось в два этапа.

**На первом этапе** проводилось обследование всех пациентов до назначения терапии антидепрессантами.

Для выполнения задач исследования все пациенты до начала терапии антидепрессантами были поделены на три группы в зависимости от тяжести депрессивного расстройства (в соответствии с критериями МКБ-10). В группу пациентов с лёгкой степенью тяжести (ЛС) вошли 16 человек, со средней степенью (СС) – 38 человек, с тяжёлой степенью (ТС) – 25 человек.

С целью уточнения влияния ведущего аффекта на гормональные показатели, пациенты были поделены на три группы (Вертоградова О.П., 1980). В группу пациентов с ведущим тревожным аффектом (ТА) вошли 28 человек, в группу со смешанным тревожно-апатическим аффектом (СА) вошли 18 человек, в группу с апатическим аффектом (АА) - 33 человека. В исследовании не было пациентов с ведущим тоскливым аффектом.

**На втором этапе (терапевтическом)** все пациенты (53 человек; 40 женщин и 13 мужчин) были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали антидепрессант тианептин в средней дозе 37,5 мг в день в течение трёх-четырёх недель. Пациенты второй группы – сертралин в средней дозе 50 мг в сутки течение трёх-четырёх недель. Уменьшение количества пациентов объясняется тем, что часть пациентов (26 человек) выбыли из исследования по причине прекращения терапии или отказа от исследования. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и основным клинико-демографическим показателям.

На втором этапе также учитывалось разделение по степени тяжести и ведущему аффекту.

На втором этапе исследования в группу пациентов с лёгкой степенью тяжести (ЛС) вошли 11 человек, со средней степенью (СС) – 24 человека, с тяжёлой степенью (ТС) – 18 человек.

В группу пациентов с ведущим тревожным аффектом (ТА) вошли 17 человек, в группу со смешанным тревожно-апатическим аффектом (СА) вошли 12 человек, в группу с апатическим аффектом (АА) - 24 человека.

Все пациенты были обследованы дважды: до назначения препаратов и на 3-4 неделе после назначения одного из исследуемых препаратов. У всех пациентов проводилась оценка тяжести депрессивной и тревожной симптоматики и определение уровня гормонов в крови, также 30 пациентам (23 женщины и 7 мужчин) проводился тест с тиролиберином до назначения терапии антидепрессантами.

### **Методы исследования**

Основными методами исследования являлись психометрический, биохимический и статистический.

**Оценка выраженности депрессивной симптоматики** проводилась с помощью Шкалы депрессии Гамильтона.

**Оценка выраженности тревожной симптоматики** проводилась с помощью шкалы тревоги Гамильтона.

**Определение уровня гормонов** в крови (кортизола, ДГЭА-С, гормона роста, ТТГ, свободного тироксина, трийодтиронина, пролактина) проводилось иммуноферментным методом. Соотношение кортизол/ДГЭА-С выражалось в относительных единицах. В качестве нормальных использовались значения уровня гормонов, полученные на 145 испытуемых без психических и эндокринных заболеваний.

Для определения функционального состояния щитовидной железы использовался нагрузочный тест с тиролиберином. Тест с тиролиберином проводился у 30 пациентов (24 женщины и 6 мужчин).

Испытуемым вводился тиролиберин – тиреотропин-рилизинг гормон внутривенно в физиологическом растворе в дозе 100 мкг. Забор крови из вены для анализа уровня ТТГ осуществлялся дважды – до введения тиролиберина и через 30 мин после его введения.

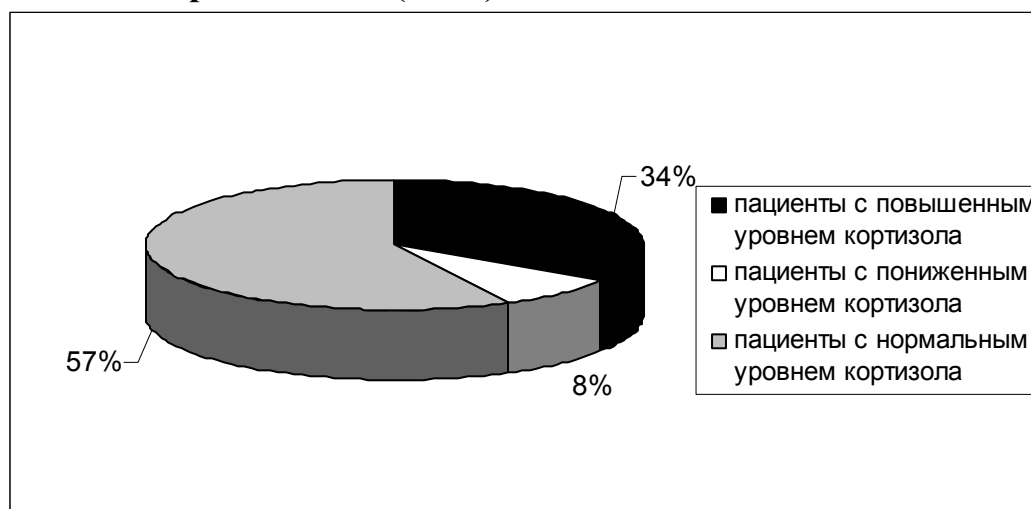
Результаты исследования обрабатывались при помощи статистической программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов и корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

### Результаты анализа гормонов ГГН-системы.

Средний фоновый уровень кортизола у всех исследуемых пациентов до назначения антидепрессантов составил  $489,5 \pm 214,3$  нмоль/л, что достоверно выше нормальных средних значений ( $352,4 \pm 106,7$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ). У 57% (47 чел.) уровень кортизола находился в пределах нормальных значений (180 – 600 нмоль/л) и в среднем составлял  $351,2 \pm 91,5$  нмоль/л, у 8% (6 чел.) уровень кортизола был снижен ( $140,1 \pm 31,4$  нмоль/л), а у 34% (25 чел.) был выявлен повышенный уровень кортизола ( $751,3 \pm 107,8$  нмоль/л).

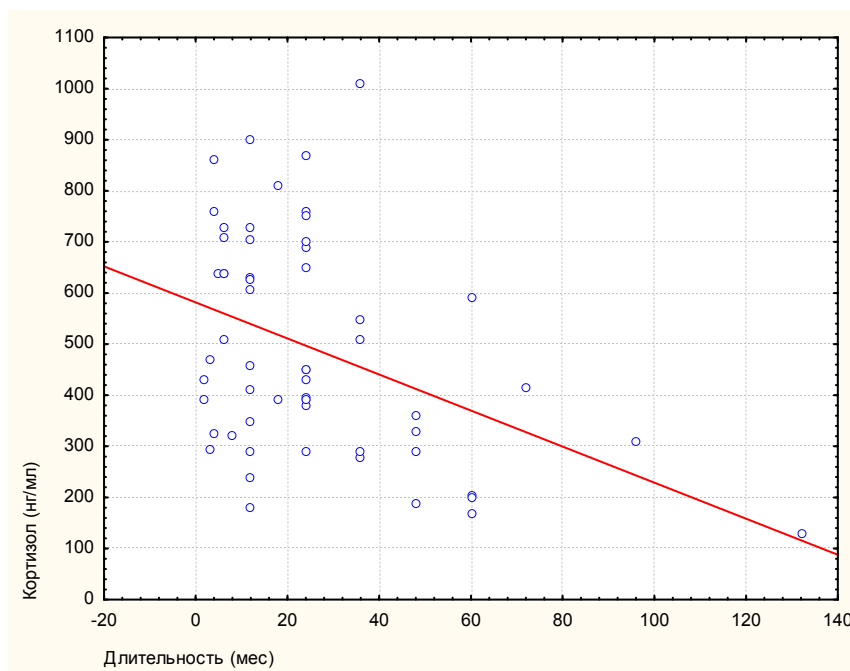
**Рис. 1. Распределение пациентов с депрессией по уровню кортизола до терапии антидепрессантами (n=79).**



Отрицательная корреляция между уровнем кортизола и пролактина наблюдалась только у пациентов с повышенным уровнем кортизола ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Кроме того, была найдена слабая отрицательная корреляция между уровнем кортизола и длительностью заболевания ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

**Рис 2. Корреляция между уровнем кортизола и длительностью заболевания ( $r=-0,37$ ,  $p<0.05$ ).**



Самый высокий уровень кортизола наблюдался у пациентов с длительностью депрессии 6-24 месяцев ( $567,7 \pm 198,2$  нмоль/л,  $n=39$ ). В эту группу входили пациенты с различной степенью тяжести депрессии и с различным ведущим аффектом (как с тревожным, так и со смешанным и апатическим).

В то же время у пациентов с длительностью заболевания более 24 месяцев ( $n=25$ ) чаще наблюдался нормальный или пониженный уровень кортизола ( $338,7 \pm 110,4$  нмоль/л) и в основном преобладал апатический аффект ( $n=18$ ). Кроме того, у пациентов с длительностью заболевания более 24 мес. преобладала тяжёлая степень депрессии ( $n=16$ ). Различия по уровню кортизола между пациентами с длительностью 6-24 мес. и пациентами с длительностью более 24 месяцев были статистически достоверны ( $p=0.04$ ).

**Таблица 1. Средние показатели уровня кортизола у пациентов с различной длительностью депрессии (\*- $p=0.04$ )**

|                             | Пациенты с длительностью депр. 0-6 мес ( $n=15$ ) | Пациенты с длительностью депр. 6-24 мес ( $n=39$ ) | Пациенты с длительностью депр. более 24 мес ( $n=25$ ) |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Уровень кортизола (нмоль/л) | $521,4 \pm 201,3$                                 | $567,7 \pm 198,2^*$                                | $338,7 \pm 110,4^*$                                    |

\* -  $p<0.05$  (между пациентами с длительностью 6-24 месяцев и более 24 месяцев)



В группе пациентов с лёгкой степенью тяжести средний уровень кортизола составил  $559 \pm 130$  нмоль/л, в группе со средней степенью тяжести уровень кортизола составил  $545 \pm 223$  нмоль/л, в группе с тяжёлой степенью, средний уровень кортизола составил  $390 \pm 203$  нмоль/л. Различия между группами с лёгкой и тяжёлой степенью заболевания были статистически достоверны ( $p=0,005$ ).

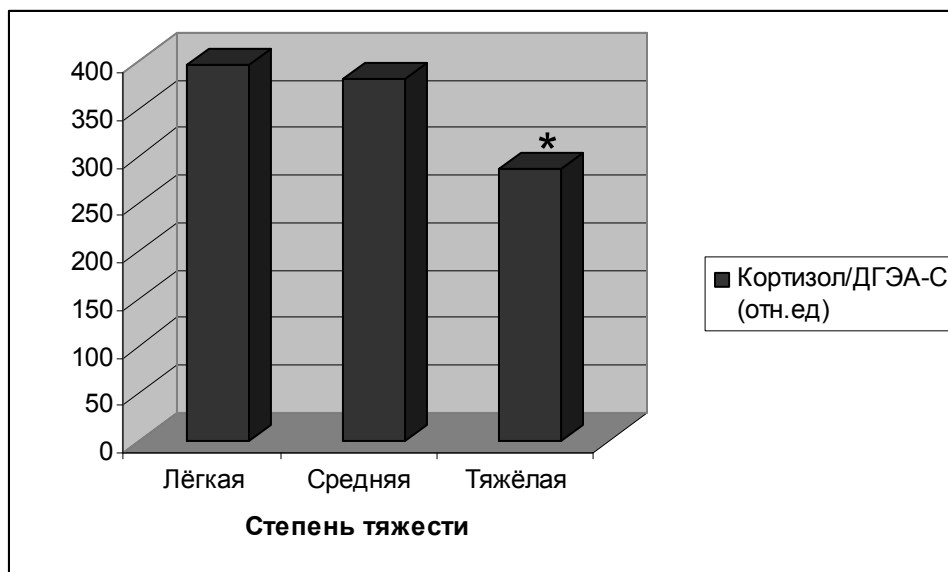
Достоверные различия по уровню кортизола наблюдались в группах, разделённых по выраженности аффекта: с тревожным (ТА), апатическим (АА) и смешанным аффектом (СА). Средний уровень кортизола в группе с ТА был наиболее высоким и составил  $601 \pm 185$  нмоль/л, что достоверно выше чем в группе с АА ( $420 \pm 215$  нмоль/л) ( $p<0,05$ ). В группе пациентов с ведущим СА содержание кортизола в крови было  $523 \pm 193$  нмоль/л.

Уровень ДГЭА-сульфата в среднем по группе составил  $1,7 \pm 0,8$  мкг/мл. У 18 пациентов (23%) уровень ДГЭА-сульфата был значительно ниже ( $0,7 \pm 0,2$  мкг/мл) средних нормальных значений ( $2,5 \pm 0,9$  мкг/мл) ( $p<0,05$ ).

Выявлена отрицательная корреляция уровня ДГЭА-С с длительностью заболевания ( $r = -0,47$ ,  $p<0,05$ ). Не было найдено корреляции между уровнем ДГЭА-С, степенью тяжести и ведущим аффектом. Была обнаружена устойчивая и достоверная отрицательная корреляция между уровнем ДГЭА-С и оценкой подшкалы психической тревоги шкалы тревоги Гамильтона ( $r=-0,45$ ;  $p<0,01$ ).

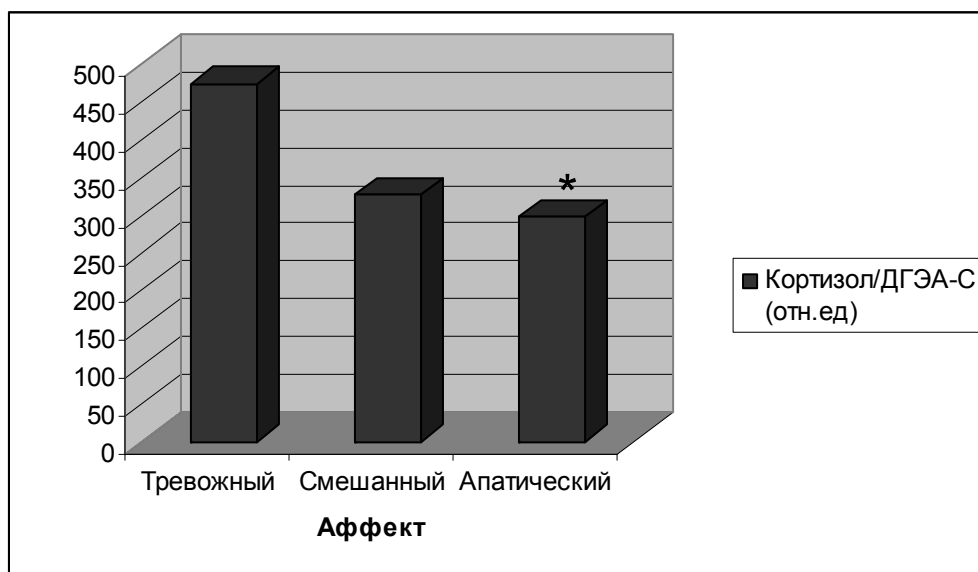
Сопоставление данных о соотношении кортизол/ДГЭА-С у пациентов с различной степенью тяжести депрессивного расстройства показало следующие результаты. Соотношение кортизол/ДГЭА-С снижалось с повышением степени тяжести депрессии: в группе пациентов с ЛС это соотношение составило в среднем  $396 \pm 71$  относительных единиц, в группе СС -  $382 \pm 85$ , а в группе с тяжёлой степенью -  $287 \pm 91$  относительных единиц. Различие между группами пациентов с ЛС и ТС было статистически достоверно ( $p=0,02$ ).

**Рис.4. Показатели соотношения кортизол/ДГЭА-С у пациентов с различной степенью тяжести депрессивного расстройства (\*- $p=0,02$ , между группами с лёгкой и тяжёлой степенью).**



Соотношение кортизол/ДГЭА-С различалось у пациентов с различным ведущим аффектом. В группе пациентов с ТА это соотношение составило в среднем  $474 \pm 87$  относительных единиц, в группе со СА -  $327 \pm 116$ , а в группе с апатическим аффектом -  $297 \pm 89$  относительных единиц. Различие между группами пациентов с тревожным аффектом и апатическим аффектом было статистически достоверно ( $p=0,01$ ).

**Рис. 5. Соотношение кортизол/ДГЭА-С у пациентов с различным ведущим аффектом (\*-  $p=0,01$ , между группами с тревожным и апатическим аффектом).**



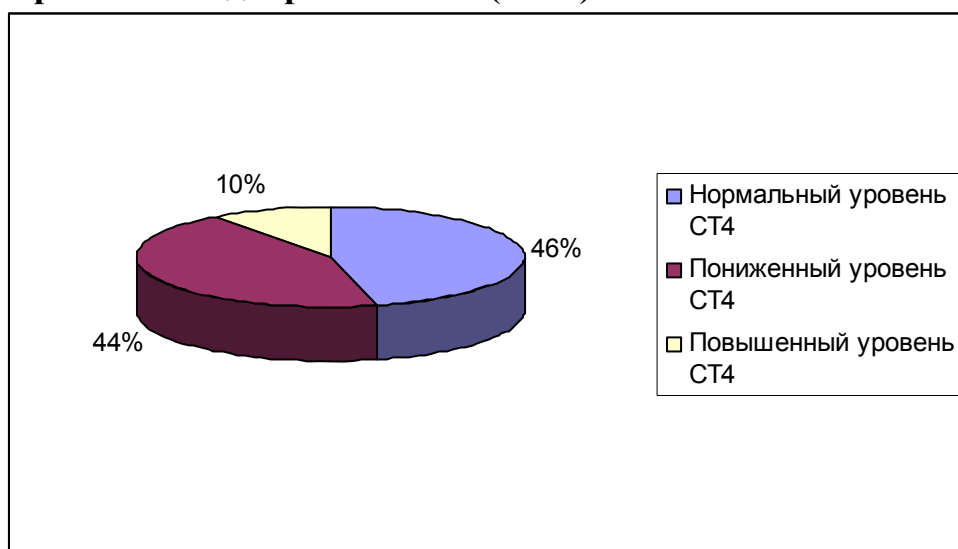
## Результаты анализа гормонов тиреоидной оси у пациентов с депрессией.

Средний уровень свободного тироксина (СТ4) у пациентов с депрессивным расстройством составил  $13,3 \pm 3,8$  пмоль/л, что достоверно ниже нормальных значений ( $16,1 \pm 4,1$  пмоль/л,  $p=0,04$ )

У значительной части пациентов (35 человек, 44%) уровень свободного тироксина был снижен или находился на нижней границе нормальных значений ( $10,5 \pm 0,7$  пмоль/л). Снижение было незначительным и находилось на уровне субклинического гипотиреоза.

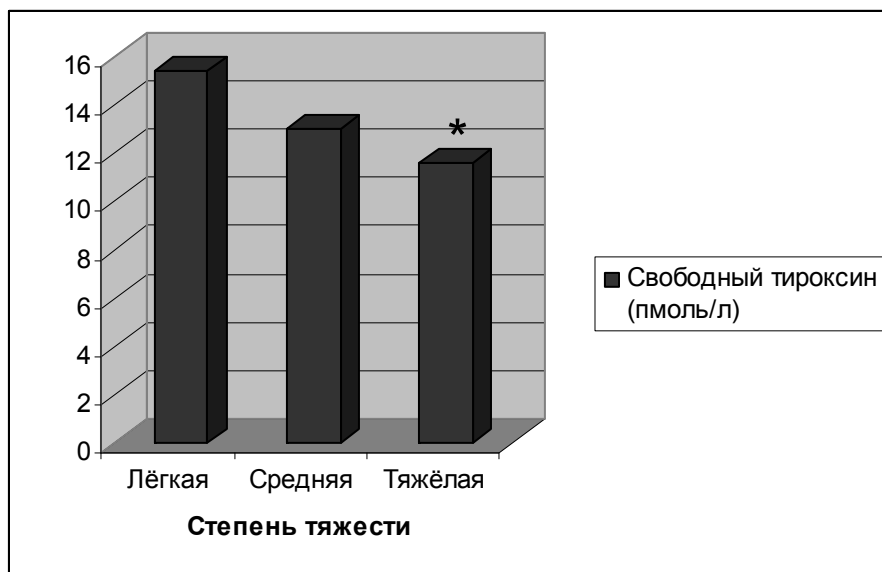
У части пациентов (8 чел) уровень тироксина был значительно выше среднего ( $21,0 \pm 3,1$  пмоль/л,  $p=0,01$ ).

**Рис.6. Распределение пациентов по уровню свободного тироксина до терапии антидепрессантами (n=79).**



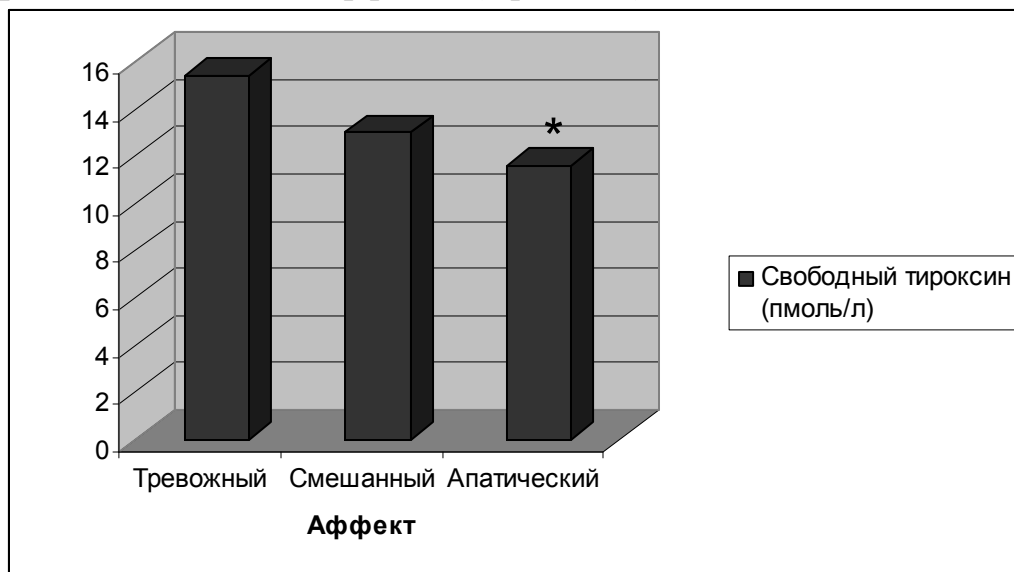
Достоверные различия по уровню свободного тироксина наблюдались у пациентов с различной степенью тяжести заболевания. В группе ЛС средний уровень свободного тироксина составил  $14,5 \pm 2,8$  пмоль/л; в группе СС -  $13,5 \pm 2,3$  пмоль/л, в группе ТС -  $11,1 \pm 1,7$  пмоль/л. Различия между группами с лёгкой и тяжёлой степенью заболевания были статистически достоверны ( $p<0,01$ ).

**Рис.7. Средние показатели уровня свободного тироксина у пациентов с различной степенью тяжести депрессии (\* -  $p < 0,01$ , между группами с лёгкой и тяжёлой степенью).**



В ходе исследования выявлены различия между уровнем свободного тироксина у пациентов с различным ведущим аффектом. Средний уровень свободного тироксина в группе с тревожным аффектом составил  $15,4 \pm 3,1$  пмоль/л, что достоверно выше чем в группе с апатическим аффектом ( $11,6 \pm 1,3$  пмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Средний уровень в группе со смешанным аффектом –  $13,0 \pm 1,9$  пмоль/л (см. рис.8).

**Рис.8. Средние показатели уровня свободного тироксина у пациентов с различным типом аффекта (\*  $p < 0,05$ ).**



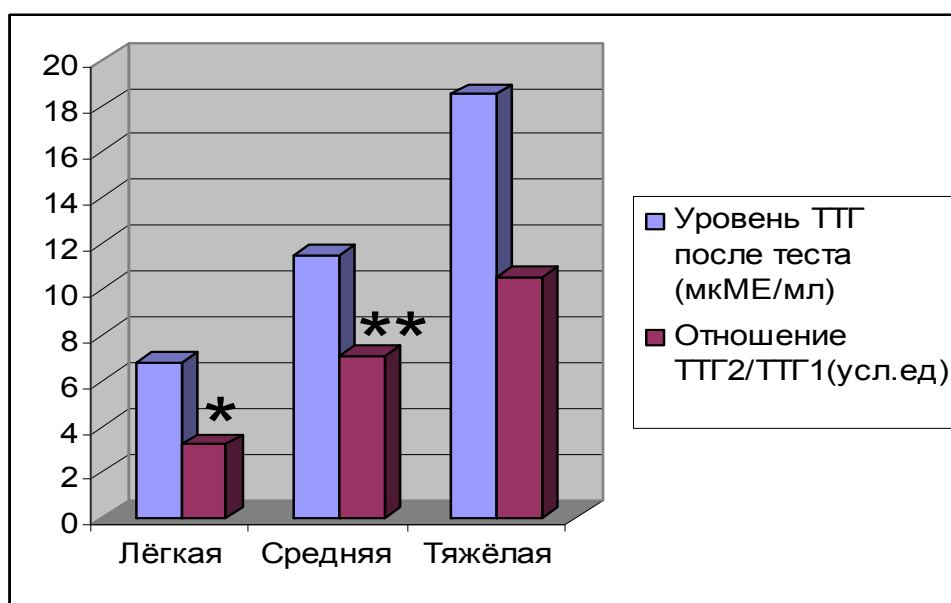
### Результаты функционального теста с тиролиберином.

По результатам теста была выявлена слабая положительная корреляция между длительностью заболевания и ответом на тест, т.е. у пациентов с недавним началом заболевания ответ на тест более снижен ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ). Также прослеживается слабая отрицательная корреляция между уровнем кортизола и ответом на тест ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ).

**Таблица 1. Результаты теста с тиролиберином (\*-  $p=0,01$  по сравнению с пациентами с нормальным ответом).**

|                                      | ТТГ до теста         | ТТГ через 30 мин      | Отношение ТТГ2/ТТГ1 |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| Пациенты со сниженным ответом (n=10) | $1,0\pm0,8$ мкМЕ/мл* | $1,4\pm0,7^*$ мкМЕ/мл | $3,7\pm3,1^*$       |
| Пациенты с нормальным ответом (n=20) | $2,6\pm2,3$ мкМЕ/мл  | $12,6\pm4,1$ мкМЕ/мл  | $9,6\pm4,0$         |

**Рис.9. Результаты теста с тиролиберином у пациентов с различной степенью депрессии (\* -  $p=0,05$ ; \*\* -  $p=0,01$ ).**



Ответ на тест был различен в группах с разной выраженностью депрессии. Статистически достоверными были различия между группами с лёгкой степенью и тяжёлой степенью по отношению ТТГ2/ТТГ1 ( $p=0,05$ ) и средней и тяжёлой степени по отношению ТТГ2/ТТГ1 ( $p=0,01$ ) (см. диаграмму 12).

### **Результаты анализа уровня гормона роста и пролактина.**

Средний уровень гормона роста у всех пациентов до начала терапии антидепрессантами составил  $1,37 \pm 0,43$  нг/мл. Это достоверно ниже уровня гормона роста у здоровых лиц ( $2-10$  нг/мл).

Обнаружилась отрицательная корреляция между уровнем гормона роста до терапии и оценкой по шкале депрессии Гамильтона ( $r=0,39; p<0,05$ ).

Средний уровень пролактина в группе женщин составлял  $286,2 \pm 187,5$  мМЕ/л. Была найдена отрицательная корреляция между уровнем пролактина и длительностью заболевания. У женщин уровень пролактина различается в зависимости от тяжести заболевания и ведущего аффекта. Достоверно значимые различия по критерию Вилкоксона были найдены между группой с лёгкой степенью ( $314,2 \pm 89,6$  мМЕ/л) и тяжёлой степенью ( $218,6 \pm 78,8$  мМЕ/л) ( $p=0,04$ ), а также между группой пациенток с тревожным аффектом ( $317,3 \pm 101,2$  мМЕ/л) и с апатическим аффектом ( $223,5 \pm 68,3$  мМЕ/л) ( $p=0,04$ ).

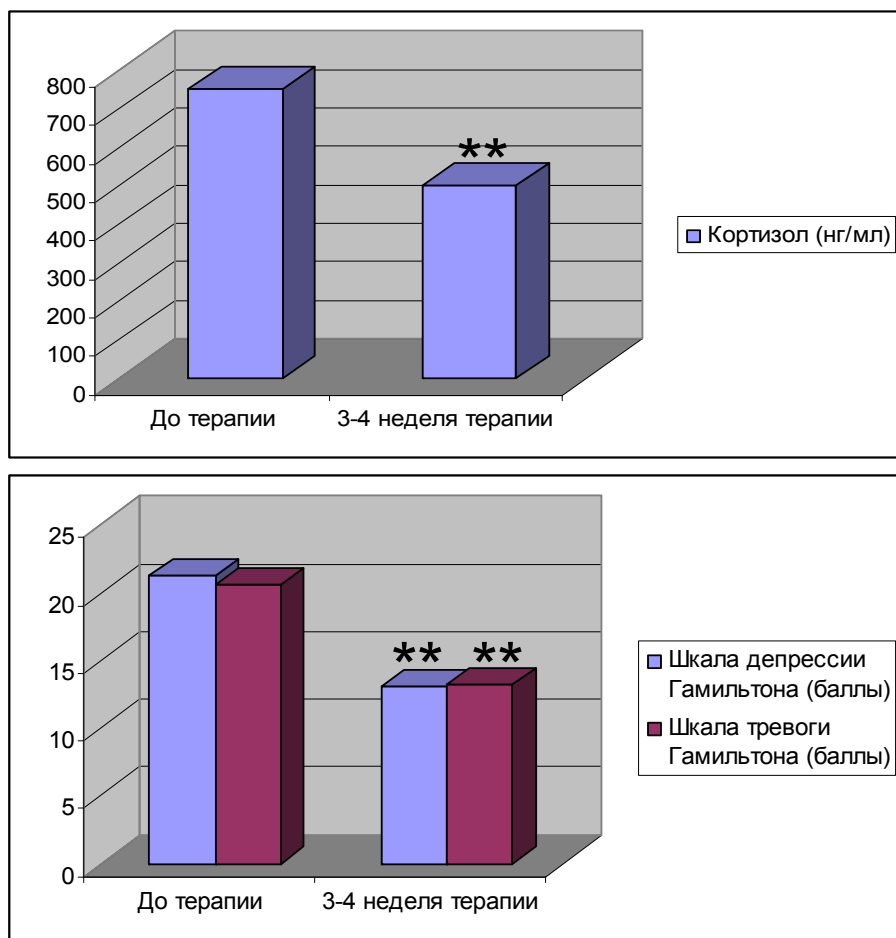
Кроме того, обнаруживается отрицательная корреляция между уровнем пролактина и выраженностью тревоги по шкале Гамильтона ( $r=-0,45, p<0,05$ ). Выраженность депрессии по шкале депрессии Гамильтона также показывает отрицательную корреляцию с уровнем пролактина у женщин с депрессией. ( $r=0,39; p<0,05$ ).

### **Динамика гормональных показателей ГГН-системы в сопоставлении с динамикой клинических показателей депрессии.**

Средний уровень кортизола во всей группе обследованных пациентов ( $n=53$  на втором этапе исследования) изменился с  $489 \pm 214$  нмоль/л перед началом терапии АД до  $409 \pm 189$  нмоль/л на 3-4 неделе терапии. Эти изменения не носили статистической значимости.

У пациентов с фоновым повышенным уровнем кортизола ( $n=17$  на втором этапе исследования) средний уровень кортизола понизился с  $730,1 \pm 97,3$  нмоль/л до  $501,5 \pm 159,6$  нмоль/л ( $p=0,005$ ). При этом наблюдалась редукция депрессивной симптоматики с  $22,4 \pm 3,1$  до  $13,1 \pm 3,2$  баллов по ШДГ ( $p=0,002$ ) и тревожной симптоматики с  $21,6 \pm 4,1$  до  $13,2 \pm 2,9$  по ШТГ ( $p=0,001$ ).

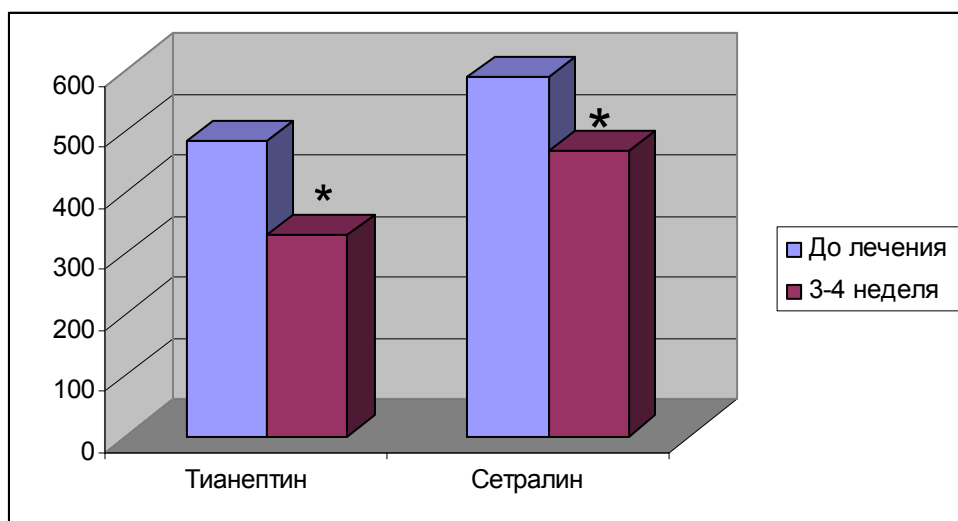
**Рис.10. Динамика средних значений уровня кортизола и клинической симптоматики у пациентов с фоновым повышенным уровнем кортизола. (n=17; \*\*-p<0.01, пояснение в тексте)**



При оценке изменений уровня кортизола у всех обследованных пациентов обнаружилась важная закономерность. У тех пациентов, у которых уровень кортизола до терапии АД составлял менее 350 нг/мл, в подавляющем большинстве случаев (18 пациентов из 22) на фоне терапии АД наблюдалось повышение уровня кортизола. Это повышение оставалось в пределах нормальных значений (до 600 нг/мл) и не зависело от выбора АД. В то же время в большинстве случаев снижения кортизола на 3-4 неделе терапии АД наблюдалось у пациентов с первоначальным уровнем кортизола выше 500 нг/мл.

В группе пациентов, получавших тианептин, средний уровень кортизола до лечения составлял  $484 \pm 37$  нмоль/л, а к 3-4 неделе снизился до  $329 \pm 22$  нмоль/л ( $p=0,04$ ). В группе пациентов, получавших сертралин, средний уровень кортизола к 3-4 неделе снизился с  $588 \pm 41$  нмоль/л до  $467 \pm 38$  нмоль/л ( $p=0,03$ ). Нами не было выявлено достоверных различий между группами по изменению кортизола.

**Рис.11. Динамика уровня кортизола на терапии антидепрессантами (p=0,03).**



Средний уровень ДГЭА-С на 3-4 неделе терапии АД ( $1,75 \pm 0,5$  мкг/мл) практически не изменился по сравнению с базовым уровнем ( $1,7 \pm 0,8$  мкг/мл). У 6 из 11 пациентов со сниженным базовым уровнем ДГЭА-С ( $0,7 \pm 0,2$  мкг/мл) на 3-4 неделе терапии АД произошло его статистически достоверное повышение ( $1,8 \pm 0,4$  мкг/мл,  $p=0,03$ ). У остальных уровень ДГЭА-С оставался неизменным или незначительно снизился.

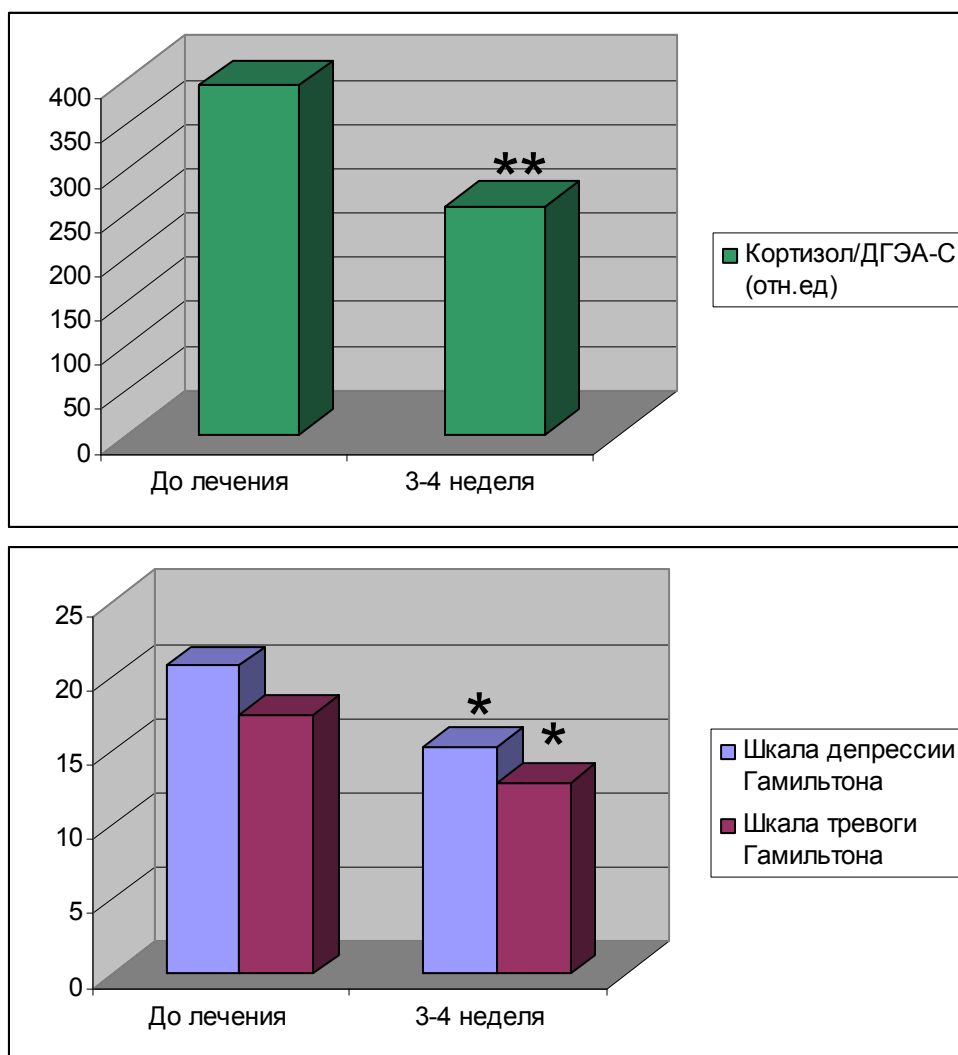
Среднее соотношение кортизол/ДГЭА-С во всей когорте обследованных пациентов ( $n=53$ ) на 3-4 неделе терапии АД достоверно снижалось с 405 до 319 относительных единиц ( $p=0,04$ ).

Изменение соотношения кортизол/ДГЭА-С зависело от степени тяжести депрессивного расстройства. Достоверным было только снижение в группе пациентов с лёгкой степенью депрессии. В группе пациентов с лёгкой степенью выраженности депрессии соотношение кортизол/ДГЭА-С снижалось с  $396 \pm 71$  до терапии до  $257 \pm 82$  на 3-4 неделе терапии АД ( $p=0,02$ ).

Соотношение кортизол/ДГЭА-С после лечения тианептином достоверно снизилось к 3-4 неделе лечения ( $258 \pm 32$ ) по сравнению с начальным уровнем ( $394 \pm 27$ ,  $p=0,002$ ). Эти изменения сопровождались изменениями в клинической симптоматике: выраженность депрессивной симптоматики до терапии составляла  $20,8 \pm 1,8$  баллов по шкале депрессии Гамильтона, к 3-4 неделе -  $12,6 \pm 1,2$  баллов ( $p=0,03$ ). Выраженность тревоги до терапии составляла  $18,8 \pm 1,3$  баллов по шкале тревоги Гамильтона, к 3-4 неделе терапии тревога снизилась до  $11,2 \pm 0,9$  баллов ( $p=0,03$ ).

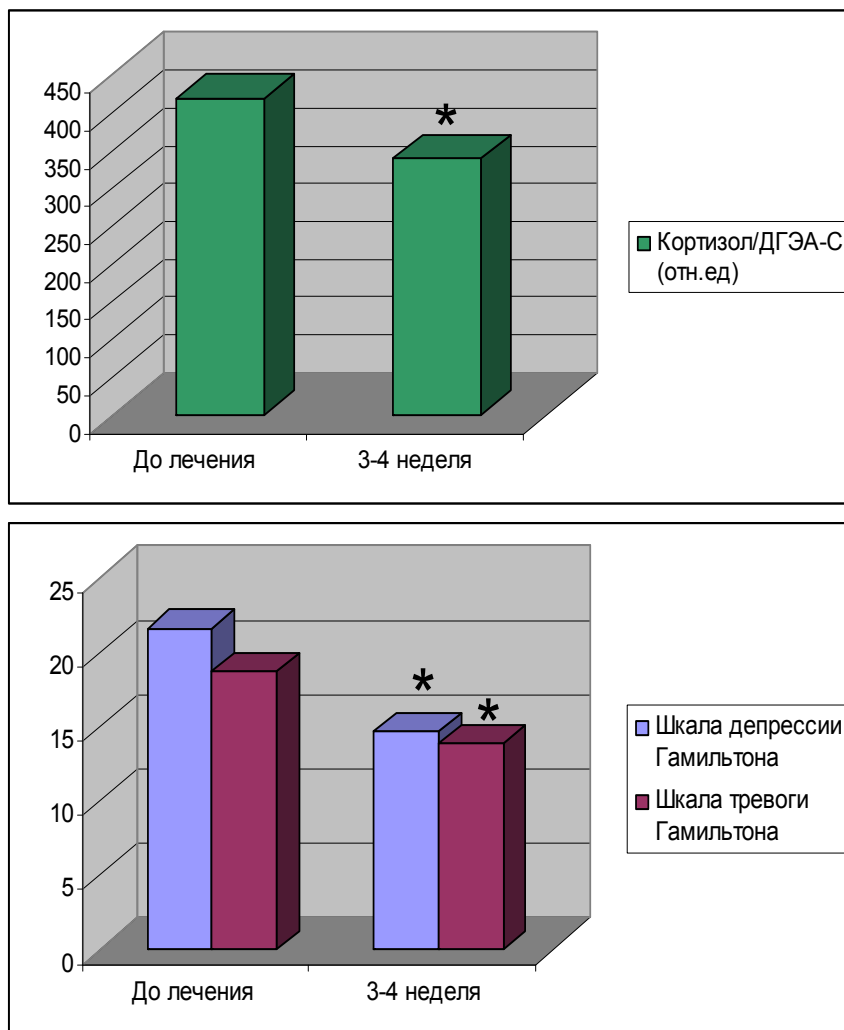


**Рис.12. Динамика соотношения кортизол/ДГЭА-С и клинической симптоматики на терапии тианептином (\*-  $p<0,05$ ; \*\*-  $p<0,01$ ).**



После терапии сертралином также наблюдалось достоверное снижение соотношения кортизол/ДГЭА-С: до терапии это соотношение составило  $419 \pm 21$ , на 3-4 неделе терапии -  $339 \pm 25$  ( $p=0,04$ ). Выраженность депрессивной симптоматики в данной группе до терапии составила  $21,7 \pm 0,8$  баллов по шкале депрессии Гамильтона, на 3-4 неделе терапии -  $13,4 \pm 1,1$  баллов ( $p=0,03$ ). Показатели тревоги снизились с  $18,8 \pm 1,6$  баллов по шкале тревоги Гамильтона до  $12,8 \pm 1,0$  баллов ( $p=0,04$ ). Снижение соотношения кортизол/ДГЭА-С на терапии сертралином происходило за счёт понижения уровня кортизола.

**Рис.13. Динамика соотношения кортизол/ДГЭА-С и клинической симптоматики на терапии сертралином (\*-  $p < 0,05$ ).**



### **Динамика гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и клинической симптоматики.**

Средний уровень СТ4 у всех исследованных пациентов на 3-4 неделе терапии существенно не изменился ( $12,9 \pm 3,4$  пмоль/л до терапии;  $12,2 \pm 3,1$  пмоль/л на 3-4 неделе). Средний уровень СТ4 в группе пациентов, получавших тианептин, до терапии составлял  $12,6 \pm 3,0$  пмоль/л, на 3-4 неделе –  $12,1 \pm 2,9$  пмоль/л. Средний уровень в группе пациентов, получавших сертралин, до терапии составлял  $14,7 \pm 3,3$  пмоль/л, на 3-4 неделе –  $12,5 \pm 2,8$  пмоль/л. Эти изменения не носили статистической значимости.

У пациентов с пониженным уровнем СТ4 на 3-4 неделе терапии АД не наблюдалось его повышения ( $n=21$ ;  $10,6 \pm 0,8$  пмоль/л до терапии ;  $10,9 \pm 0,9$  пмоль/л на 3-4 неделе терапии).

У пациентов с повышенным уровнем СТ4 (n=8) произошло статистически достоверное снижение (с  $21,0 \pm 3,1$  пмоль/л до  $14,4 \pm 3,1$  пмоль/л;  $p=0,04$ ). При этом снижение наблюдалось в 7 из 8 случаев.

Изменения уровня СТ4 в группах разделённых по степени выраженности депрессии не были статистически достоверны, хотя отмечалась тенденция к более выраженному снижению у пациентов с лёгкой степенью тяжести. У пациентов с тяжёлой степенью выраженности депрессии снижения СТ4 не наблюдалось.

При анализе результатов исследования не было выявлено существенных различий в действии антидепрессантов на ГГТ-систему. Этот факт может быть следствием большой разнородности показателей тиреоидной оси у пациентов с депрессией.

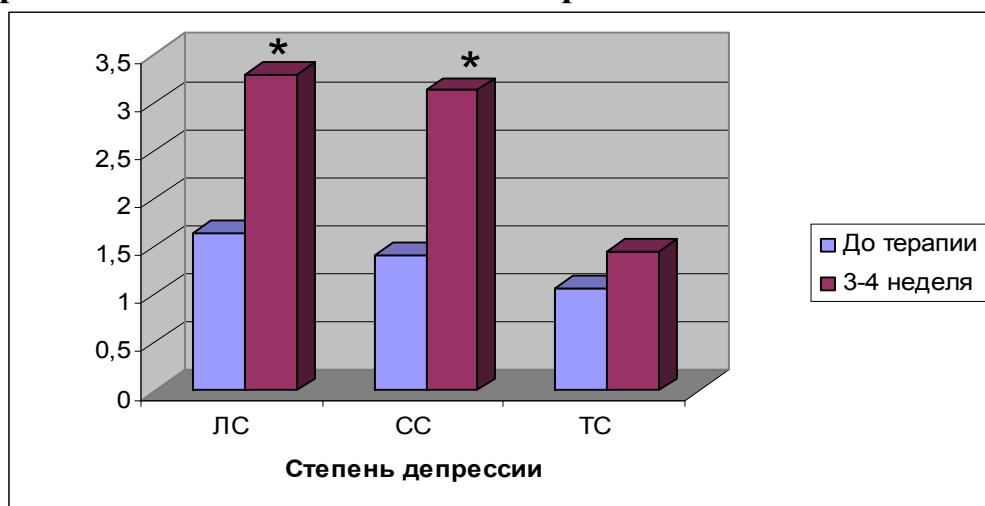
#### **Динамика изменения пролактина и гормона роста в процессе терапии антидепрессантами.**

Средний уровень пролактина в группе женщин (n=40 на втором этапе) до терапии антидепрессантами составил  $330,5 \pm 170,3$  мМЕ/л, на 3-4 неделе терапии -  $271,2 \pm 112,7$  мМЕ/л. Эти изменения не носили статистической значимости.

Средний уровень гормона роста у всех пациентов составлял  $1,37 \pm 0,43$  нг/мл, на 3-4 неделе терапии АД -  $2,78 \pm 0,61$  нг/мл ( $p=0,03$ ).

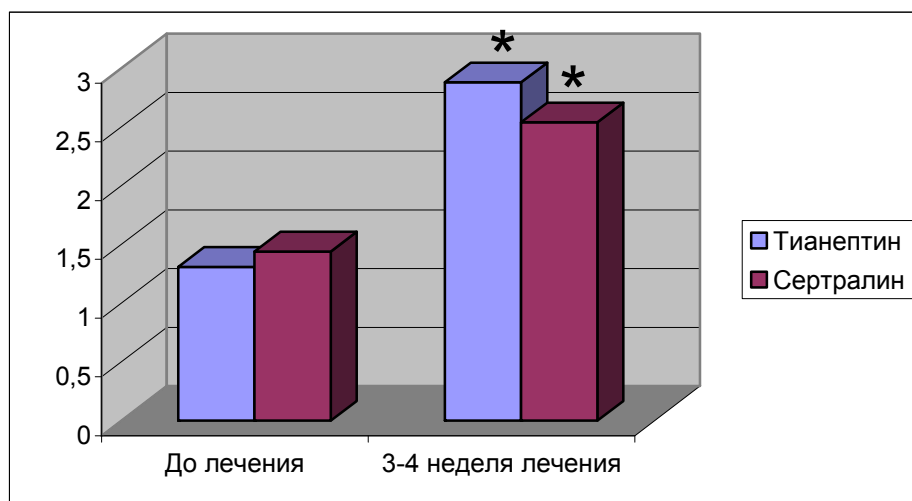
Наблюдались различия в изменении уровня гормона роста в группах пациентов с различной тяжестью заболевания. У пациентов с лёгкой степенью выраженности депрессивного расстройства уровень гормона роста увеличился с  $1,65 \pm 0,31$  нг/мл до  $3,30 \pm 0,61$  нг/мл ( $p<0,05$ ). У пациентов со средней тяжестью - с  $1,42 \pm 0,22$  нг/мл до  $3,13 \pm 0,47$  нг/мл ( $p<0,05$ ). У пациентов с тяжёлой степенью выраженности депрессии увеличение уровня гормона роста было статистически недостоверным ( $1,06 \pm 0,21$  нг/мл до терапии,  $1,45 \pm 0,31$  на 3-4 неделе).

**Рис.14. Изменение уровня гормона роста (нг/мл) у пациентов с различной степенью тяжести депрессии.**



Уровень гормона роста к 4-ой неделе терапии достоверно увеличился как у пациентов, получавших тианептин ( $2,88 \pm 0,83$  нг/мл), так и у пациентов, получавших сертралин ( $2,54 \pm 0,6$  нг/мл) по сравнению с уровнем до терапии в этих группах (соответственно  $1,31 \pm 0,2$  и  $1,44 \pm 0,35$  нг/мл,  $p=0,03$ ). Различия между тианептином и сертралином по изменению уровня гормона роста были статистически незначимы.

**Рис 15. Изменение уровня гормона роста (нг/мл) в процессе терапии антидепрессантами (\*-  $p<0,05$ ).**



Увеличение уровня гормона роста в процессе терапии можно считать достоверным признаком восстановления анаболического баланса организма. При изначально одинаковом уровне гормона роста у пациентов с различной степенью депрессии, у пациентов с тяжёлой депрессией не наблюдается существенного его повышения в процессе терапии. Это может свидетельствовать об истощении компенсаторных резервов не только соматотропной функции, но и анаболических возможностей в целом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают высокую вовлечённость различных звеньев эндокринной системы в патогенез депрессивных расстройств. В большей степени это касается ГГН и ГГТ систем.

У части пациентов с депрессией наблюдается картина, типичная для нарушения анаболического баланса: высокий уровень гормонов катаболического действия (кортизол, тироксин) и низкий уровень анаболических гормонов (ДГЭА-С, пролактин, гормон роста).

У пациентов с небольшой длительностью депрессии (6-24 месяца) уровень кортизола резко превышает нормальные значения, снижаясь с повторными эпизодами. Снижение уровня кортизола по мере увеличения длительности депрессии подтверждает предположение о том, что повторяющиеся эпизоды депрессии вызывают истощение адаптационных возможностей ГГН-системы.

Данные нашего исследования о пониженном уровне кортизола у пациентов с длительной депрессией, согласуются с так называемой двухфазной моделью Хеллхаммера (Hellhammer D.H., Helhammer J., 2008). Согласно этой модели, повышение активности ГГН-системы на первых этапах депрессии, может сменяться её гипофункцией. Как уже подчёркивалось выше, у пациентов с пониженным уровнем кортизола диагностировалась тяжёлая степень выраженности депрессии и ведущий апатический аффект, тогда как у пациентов с недавним началом депрессии и повышенным уровнем кортизола в большинстве случаев диагностировались лёгкая и средняя степень депрессии и тревожный аффект. Эти факты позволяют выдвинуть предположение, что динамика депрессивных расстройств от тревожной до тоскливо-апатической, описываемая в современной литературе (Краснов В.Н., 1997, 2008, Wittchen H.U. et al., 2000), во многом определяется динамикой состояния нейробиологических механизмов. Можно предположить, что на начальных этапах развития депрессивного расстройства развитие тревожного аффекта обуславливается гиперактивацией ГГН-системы, а также во многих случаях гиперактивацией ГГТ-системы.

При длительном течении депрессии апатический аффект может быть этапом развития депрессии и сменять тревожный аффект за счёт истощения ГГН-системы, гипофункции ГГТ-системы, и развития состояния аллостатической нагрузки. Большую роль в развитии аллостатической нагрузки играет недостаточность анаболических гормонов (пролактина, ДГЭА-С, гормона роста, андрогенов). Таким образом, апатический аффект можно рассматривать как психическую репрезентацию состояния аллостатической нагрузки. Некоторые авторы рассматривают состояние депрессии в тесной связи с понятием генерализованного адаптационного синдрома, ввиду общности нейробиологических механизмов этих состояний. Поэтому апатический аффект можно также рассматривать как психическое выражение стадии истощения ГАС.

Сертралин, оказывая ингибирующее влияние на обратный захват серотонина, увеличивает активность серотонинергической системы и снижает таким образом депрессивную симптоматику. Но вопрос, каким образом тианептин оказывает влияние на симптомы депрессии и на её нейробиологические механизмы по-прежнему остаётся не выясненным, т.к. его действие противоположно ингибиторам обратного захвата серотонина (активация обратного захвата серотонина). Существует ряд работ, которые показывают, что вещества, уменьшающие концентрацию серотонина в синаптической щели, оказывают сильное влияние на циркадный ритм АКГГ

и кортизола (Сапронов Н.С. 1998). Возможно, это ещё один путь воздействия тианептина на депрессивную симптоматику.

## ВЫВОДЫ.

1. У пациентов с лёгкой и средней тяжестью депрессии и ведущим тревожным и смешанным аффектом наблюдается повышенный уровень кatabолических гормонов. У пациентов с тяжёлой степенью депрессии и апатическим аффектом наблюдается снижение как кatabолических, так и анаболических гормонов.
2. У пациентов с депрессивными расстройствами наблюдаются два этапа нарушения гормонального баланса. При небольшой длительности заболевания отмечается повышенный уровень кatabолических гормонов (кортизол, тироксин) и сниженный уровень анаболических гормонов (ДГЭА-С, пролактин, гормон роста). При увеличении длительности заболевания наблюдается снижение уровня как анаболических, так и кatabолических гормонов, что свидетельствует об истощении адаптационных возможностей эндокринной системы.
3. Влияние антидепрессантов на анаболический баланс у пациентов с депрессией носит нормализующий характер – происходит повышение уровня анаболических и снижение уровня кatabолических гормонов.
4. Наиболее выраженное нормализующее влияние антидепрессантов на гормональные показатели наблюдается у пациентов с лёгкой степенью депрессии и тревожным аффектом. У пациентов с тяжёлой степенью депрессии и апатическим аффектом наблюдается слабое влияние антидепрессантов на гормональные дисфункции или отсутствие этого влияния.
5. В процессе терапии нормализация гормональных показателей у пациентов с депрессией сопровождается редукцией депрессивной и тревожной симптоматики, при этом у части пациентов редукция симптоматики происходит без нормализации гормональных показателей, что может говорить о нестойкости терапевтической ремиссии.
6. Тианептин и сертралин в целом оказывают сопоставимое влияние на нормализацию гормональных показателей и депрессивную симптоматику. Влияние тианептина на анаболический баланс выражено сильнее за счёт повышения уровня ДГЭА-С.

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

### **СТАТЬИ.**

1. Бельтикова К.В., Кочетков Я.А. Особенности клинико-гормональных взаимодействий при депрессивных расстройствах. // Современные проблемы психиатрической эндокринологии – М.2004 – С. 77-91.
2. Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Анаболический баланс при депрессии: влияние тianeптина // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова – 2006. N 10 – С.65-69.
3. Кочетков Я.А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии – М.2004 – С. 160-175.
4. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова – 2007. N 6 – С.78-83.
5. Ермолаева Л.Г., Горобец Л.Н., Кочетков Я.А. Тиреоидная функция и психическое состояние в процессе терапии атипичными антипсихотиками при эндогенных психозах// Современные проблемы психиатрической эндокринологии – М.2004 – С. 102-119.

### **ТЕЗИСЫ**

6. Kochetkov Y.A., Beltikova K.B., Gorobets L.N.. Serum DHEA-S and cortisol levels in patients with different types of depression // Materials of XIII World Congress of Psychiatry, Cairo, September 10-15,2005, p.626.
7. Kochetkov Y.A., Beltikova K.B., Gorobets L.N.. Alteration of DHEA-S level during the tianeptine treatment // Materials of Association of European Psychiatrists congress, Munich, 2005.
8. Kochetkov Y.A., Beltikova K.B., Gorobets L.N. Anabolic balance in depression: influence of antidepressants // Materials of World Psychiatric Association International Congress, Istanbul, July 12-16, 2006, p 208.
9. Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Анаболический баланс при депрессии: влияние тianeптина // Материалы XIV съезда психиатров России. Москва, 2005 стр. 487.
10. Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Гормональные маркеры анаболического баланса при депрессии // Тезисы 1-ой Конференции Российской Ассоциации Психонейроэндокринологии 24-26 сентября 2008 года.