

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕПРЕССИИ

М.Ю. Герасимчук

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова

Депрессия снижает качество жизни пациентов, повышает риск соматических заболеваний, алкоголизации, суицида. Анализ клинических проявлений депрессии свидетельствует о тесной взаимосвязи циркадианных ритмов и психического здоровья человека. Для совершенствования диагностических методов с целью оптимизации лечебного процесса необходим новый взгляд на арсенал имеющихся данных с анализом хронобиологических закономерностей.

Ключевые слова: депрессия, хронобиология, циркадианные ритмы, десинхронизация

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

DEPRESSION: A FOCUS ON CHRONOBIOLOGY

M.Y. Gerasimchuk

First Moscow State Medical University named after I.M. Seshenov

Depression reduces quality of life (QOL), increases the risk of somatic diseases, alcohol use and suicide. Analysis of clinical presentation demonstrated a close link between circadian rhythms and mental health. To improve the diagnostic with the purpose of optimization of treatment process required a new look at the Arsenal of available data with the analysis of chronobiological regularities. A new approach using chronobiological regularities to increase the diagnosis and treatment efficiency is needed.

Keywords: depression, chronobiology, circadian rhythms, desynchronization

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Заболеваемость депрессией составляет 0,2–14,1%, в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин (11,7 и 5,7% соответственно, NHANES III); у лиц старших возрастных групп – до 42%, при наличии сопутствующей патологии – до 60% [10,15]. Депрессия, повышая риск инвалидизации в 1,78 раза; смертность – в 1,8 раза (70% всех суицидов; Stahl), к 2020 г., по прогнозам ВОЗ, выйдет на второе место по наибольшему количеству лет нетрудоспособности (40%), а к 2030 г. займет первое место по распространенности во всем мире [2,11].

Хронобиология на количественной основе объективно исследует механизмы биологической временной структуры [1,12]. Частота колеба-

ний может варьировать (классификация Halberg, Reinberg, 1967):

1. Высокие частоты: $T < 0,5$ ч (ЭЭГ, частота пульса, дыхания).
2. Средние частоты: $0,5$ ч $< T < 20$ ч (ультрадианные: циркасептидианные ($\sim 3,5$ сут), циркаоктохоральные (~ 8 ч)/ритмы быстрого и медленного сна).
3. Низкие частоты: 20 ч $< T < 28$ ч (циркадианные).
4. 28 ч $< T < 2,5$ дня (инфрадианные).
5. $T > 2,5$ дня (циркасемисептанные ($3 \pm 0,5$ сут) / циркасептидианные (7 ± 3 дня) / циркавигинтидианные (21 ± 3 дня) / циркатригинтидианные (30 ± 5 дней) / цирканнуальные (1 год ± 2 мес)).

В настоящее время разработан ряд моделей, исследующих «нарушения циркадианного ритма — ключ к пониманию патофизиологии аффективных расстройств» (E. Frank) [3,7]. Наряду с главным пейсмейкером (*модель Czeisler*) — супрахиазматическими ядрами, каждая клетка имеет собственный ритм (*концепция периферических ритмов*). Эндогенноморфная генетическая предрасположенность опосредует уязвимость индивидуального циркадианного профиля не более чем на 50% (period, NPAS2, CLOCK, cryptochrome, BMAL1). Депрессивные симптомы могут быть обусловлены недостаточной выраженностью ритмов (*модель «ослабления»*; Schulz, Lund) или их дестабилизацией вследствие стрессорных воздействий, нарушающих «zeitgebers» («времяздатель»; Ашофф) — график работы, сна, приема пищи (*теория «социального джетлага»*) [4,8]. От степени первичного смещения между ритмами зависит цикличность заболевания (*«beat-феномен»*).

Хронобиологические нарушения при депрессии. «Бессонница и депрессия — два варианта одного хронопатологического паттерна» (Lemoine, 2007). Согласно *теории «двух процессов»* (Borbely, 1982), при недостаточности гомеостатического S, активируется циркадианный C, со смещением ритмов на более раннее время: при депрессии наблюдаются опережение фаз сна на 6–8 ч, редукция секреции мелатонина («hormone of darkness») с уплощением ночного пика: его низкая концентрация — маркер предрасположенности к депрессии (*low melatonin syndrome*; Wetterberg) [17]. Сущность *модели реципрокного взаимодействия* (Hobson): расстройство REM-сна ввиду повышения Ацх тонуса и снижения 5-HT и NE-трансмиссии.

Нарушения сна (50–99,6%, в 2 раза чаще в пожилом и старческом возрасте) — значимый прогностический фактор манифестации депрессии: повышая риск в 3,95–40 раз в течение 0,5–3 лет, могут предвещать первый (40%) и повторные эпизоды депрессии (>50%) [28]. При психогенных депрессиях преобладают нарушения засыпания с удлинением утреннего сна, при эндогенных — ночные и окончательные ранние пробуждения. Гиперсомния (2,4–8,3%) встречается при биполярной и атипичной депрессии, сезонном аффективном расстройстве [9].

Для пациентов пожилого и старческого возраста характерны уменьшение числа нейронов, участвующих в функционировании «биологических часов», псевдоинсомния (А.Л. Эпштейн, 1928) — утрата чувства сна. Нарушения сна, предиктор повторных суицидальных попыток, повышают риск инвалидизации в 3 раза (Paunio, 2014), ухудшают дневное функционирование (сонливость — 10–15%, расстройства памяти, нарушения социальной адаптации, головная боль, клинофилия (навязчивое желание лежать в постели), агриптоагнозия (отсутствие у пациента целостного восприятия расстройства сна)).

Колебания настроения при депрессии наблюдаются в 37–88% случаев. Циркадианно-витальный симптомокомплекс (E. Kraepelin, 1922) включает в себя утренние ухудшения настроения — «the core of depression» (Wirz-Justice). Обнаружены депрессивные дневные волны, при сочетании с навязчивостями — страхи в вечернее время, колебания с месячной (20%), недельной (5%) периодичностью. Суицидальные тенденции соответствуют первой четверти лунного цикла (27,5 дней), обострения — фазе менструального цикла.

Аффективные расстройства имеют **сезонный паттерн** течения (30,8%). Госпитализация, случаи суицидов чаще приходятся на весну/осень, сезоны с быстрым изменением светового дня, что Kripke связывал с атавистическим выражением поведения. Периодичность особенно обнаруживается при континуальном течении, феномене «быстрой цикличности». Полная согласованность в отношении критериев «сезонного аффективного расстройства» (CAP, SAD) в МКБ-10 и DSM V отсутствует [23].

Хронопатология рецидивов. Вероятность рецидива после впервые перенесенной депрессии — 50–85% (National Institute of Mental Health), после 2–3-го эпизодов — 70 и 90%. Свердлов, Скорик (1991) выделили интервалы риска с периодом около 2, 5, 9, 13 и 22 недели; Стрельник (2006) — макроритмы: 15–32 года (эндогенные); 1–11 лет (экзогенные) и 2–12 мес, обусловленные взаимосвязанными факторами.

В пожилом возрасте феномен ускорения **восприятия времени** связан с ухудшением внимания, снижением количества событий, сужением субъективной временной шкалы. Однако при депрессии отмечается субъективное замедление

восприятия в связи с изменениями церебральных механизмов восприятия, самоанализом жизненных изменений.

Индивидуальные предпочтения во времени сон-бодрствование (**хронотип**) рассматриваются как континуальный, генетически запрограммированный параметр [21]. Согласно I. Merikanto (2016), лица с вечерним хронотипом (eveningness) в 3 раза более подвержены риску депрессии [5,18,24,29]. M. Müller (2015) же рассматривает переход от утреннего к промежуточному хронотипу в качестве коррелята развивающихся нарушений [25,26]. Вечерний хронотип (Natale, 2005) соотносится с хорошим самочувствием летом (длинный протопериод), утренний — зимой (короткий): таким образом, продолжительность светового дня и его вариабельность в зависимости от времени года могут влиять на рецидив.

Нарушение циркадианных ритмов играет центральную роль в развитии **коморбидной соматической патологии** («metabolic mood syndrome») [22]. Рассмотрена гипотеза о существовании заимствованного у соматического заболевания ритма депрессивных расстройств [6].

Хронобиологические аспекты терапии депрессии. Хронобиотические свойства обнаруживают литий, антидепрессанты; разработаны синтетический аналог, имитирующий профиль эндогенного мелатонина (циркадин), агонисты MT1 и MT2 (рамелтеон, тазимелтеон, агомелатин [16,20,27]. Продолжается поиск новых соединений (TIK-301, PD-6735, пиромелатин). Психиатрическая хронотерапия включает депривацию сна, смещение фазы сна на более раннее время (sleep phase advance), терапию светом и темнотой, поведенческие стратегии [13,14,19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До 30% депрессивных состояний характеризуются резистентностью к терапии или незначительной реакцией на нее, при этом длительное ожидание эффекта повышает риск суицидального поведения. Несмотря на тесную взаимосвязь хронобиологических нарушений и депрессии, данный аспект все еще остается недостаточно изученной областью психиатрии. Предполагается провести анализ хронобиологических закономерностей для выявления клинико-динамических особенностей депрессии, разработки

критериев индивидуализированного прогноза и реализации дифференцированного подхода к выбору терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Катинас Г.С., Чибисов С.М., Агарвал Р.К. Актуальные термины современной хронобиологии. Здоровье и образование в XXI в. 2015; 1: 4-12.
2. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 84-88.
3. Abreu T., Bragança M.J. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. J. Affect. Disord. 2015; 185: 219-229.
4. Andersen L.L., Garde A.H. Sleep problems and computer use during work and leisure: Cross-sectional study among 7800 adults. Chronobiol Int. 2015; 32(10): 1367-1372.
5. Antypa N. et al. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. Depress Anxiety. 2016; 33(1): 75-83.
6. Barandas R., Landgraf D. et al. Circadian clocks as modulators of metabolic comorbidity in psychiatric disorders. Curr. Psych. Rep. 2015; 17(12): 98.
7. Bielen J., Melada A., Markelić I. Depression and circadian typology. Psychiatr Danub. 2015; 27(2): 190-192.
8. Bjorvatn B., Mageroy N. et al. Parasomnias are more frequent in shift workers than in day workers. Chronobiol Int. 2015; 32(10): 1352-1358.
9. Borisenkov M.F., Petrova N.B., Timonin V.D. et al. Sleep characteristics, chronotype and winter depression in 10-20-year-olds in northern European Russia. J. Sleep. Res. 2015; 24(3): 288-295.
10. Büchtemann D., Lupp M. et al. Incidence of late-life depression: a systematic review. J. Affect. Disord. 2012; 142(1-3): 172-179.
11. Chaudhury D., Liu H., Han M.H. Neuronal correlates of depression. Cell. Mol. Life Sci. 2015; 72(24): 4825-4848.
12. Cornelissen G. Prediction and prevention. Intl Innovation. 2015; 181: 77-79.
13. Dallaspesza S., Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. Curr. Psychiatry Rep. 2015; 17(8): 606.
14. Dallaspesza S., Suzuki M., Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. Curr Psychiatry Rep. 2015; 17(12): 95.
15. Djernes J.K. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. Acta Psychiatr Scand. 2006; 113(5): 372-387.
16. Domotor E. et al. The temporal accuracy of agomelatine administration and comparison of antidepressant effect of agomelatine and escitalopram in major depression, a retrospective investigation at a psychiatric outpatient clinic. Neuropsychopharmacol Hung. 2015; 17(2): 59-67.
17. Duval F., Mokrani M.C., Erb A. et al. Chronobiological hypothalamic-pituitary-thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression // Psychoneuroendocrinology. 2015; 59: 71-80.

18. Fares S., Hermens D.F. et al. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol. Int.* 2015; 32 (9): 1183-1191.
19. Jones S.G., Benca R.M. Circadian disruption in psychiatric disorders. *Sleep Med. Clin.* 2015; 10(4): 481-493.
20. Liira J. et al. Pharmacological Interventions for Sleepiness and Sleep Disturbances Caused by Shift Work. *JAMA.* 2015; 313(9): 961-962.
21. Malone S.K. et al. Ethnic differences in sleep duration and morning – evening type in a population sample. *Chronobiol Int.* 2015; 10: P. 1-12.
22. Mansur R.B., Brietzke E., McIntyre R.S. Is there a «metabolic-mood syndrome»? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 52: 89-104.
23. Melrose S. Seasonal Affective Disorder: an overview of assessment and treatment approaches. *Depress Res and Treat.* doi: 10.1155/2015/178564.
24. Merikanto I. et al. Eveningness relates to burnout and seasonal sleep and mood problems among young adults. *Nord J. Psychiatry.* 2016; 70(1): 72-80.
25. Müller M.J., Cabanel N., Olschinski C. et al. Chronotypes in patients with nonseasonal depressive disorder: Distribution, stability and association with clinical variables. *Chronobiol Int.* 2015; 5: 1-9.
26. Müller M.J., Kundermann B. et al. Eveningness and poor sleep quality independently contribute to self-reported depression severity in psychiatric inpatients with affective disorder. *Nord J. Psychiatry.* 2015; 4: P. 1-6.
27. Pringle A. et al. Does melatonin treatment change emotional processing? Implications for understanding the antidepressant mechanism of agomelatine. *J. Psychopharmacol.* 2015; 29(10): P. 1129-1132.
28. Rumble M.E., White K.H., Benca R.M. Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015; 38(4): 743-759.
29. Sheaves B., Porcheret K., Tsanas A. et al. Insomnia, nightmares, and chronotype as markers of risk for severe mental illness: Results from a Student Population. *Sleep.* 2016; 39(1): 173-181.

Поступила 17.02.2016

Принята к опубликованию 29.02.2016

Received 17.02.2016

Accepted 29.02.2016

Сведения об авторе

Герасимчук Мария Юрьевна — аспирант кафедры психиатрии и наркологии, ГБУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: marigeras@yandex.ru.

About the author

Gerasimchuk M. First Moscow State Medical University I.M. Sechenov, PhD students at the Department of psychiatry and narcology. E-mail: marigeras@yandex.ru.