

ХРОНОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ТЕРАПІЇ АФЕКТИВНИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Розглянуто хронобіологічну детермінованість ряду афективних психічних розладів. Визначено спрямованість терапевтичних та профілактичних стратегій з урахуванням індивідуального біоритмологічного статусу пацієнта.

Ключові слова: афективні розлади, біоритмологічний статус, циркадна дисфункція, методи хронотерапії.

На сучасному етапі розвитку суспільства одним із пріоритетних напрямків психіатричних досліджень є патологія афективної сфери, особливо тривожних і депресивних розладів. Актуальність проблеми зумовлена їх поширеністю, істотним впливом хвороби на якість життя людини, а також значним рівнем суїцидів, що призводить до величезного економічного збитку. У цілому в популяції майже 30% дорослого населення відчуває помітні депресію і тривогу, які несприятливо впливають на соціальне функціонування [1]. За даними епідеміологічних досліджень поширеність тривожних розладів у популяції становить 6,5%, у загальномедичній мережі — до 15,0%, а протягом життя — до 25,0% [2]. Показники депресії зростають від 2–5% у популяції до 5–10% у закладах первинної медичної допомоги та до 6–14% в умовах стаціонару [3].

За даними ВООЗ [4], 8–11% чоловіків і 18–25% жінок хоча б раз у житті мали депресивний епізод, однак тільки 6% жінок і 3% чоловіків, які страждають на депресію, лікуються в умовах психіатричного стаціонару. У первинній медичній мережі середні показники поширеності клінічно вираженої депресії становлять 1,6–8,9% і близькі до популяційного значення (4–7%), тоді як при коморбідності афективних розладів із соматичним захворюванням цей показник підвищується до 24,0%. Серед населення поширеність депресивних розладів на момент обстеження фіксується на рівні 2,7–4,5%, протягом 12 міс — 9,6%, протягом життя — 8–12% [5]. Сумарна частка афективних захворювань серед усіх психопатологічних порушень, що спостерігаються у загальномедичній практиці, наближається до 50% [6, 7].

У світлі зазначеного цікаво розглянути стан розвитку одного з напрямів сучасної психіатричної науки — вивчення афективної патології в аспекті біоритмологічної організації функціонування організму. Біоритмологічна парадигма у психіатрії

одночасно об'єднує клініко-феноменологічні й доказові принципи клініко-експериментального дослідження, створюючи єдину модель певного патологічного процесу з урахуванням зовнішніх природних впливів і біоритмологічної саморегуляції. Показано, що архітектоніка біоритмів є унікальною характеристикою індивіда [8]. Дослідження біоритмів дає можливість отримувати інформацію про глибинні механізми формування дезадаптивних процесів в організмі, у тому числі — при порушеннях афективної сфери. Це положення виходить з уявлення, що кожна з усієї сукупності структур організму — від клітинного рівня до органів і функціональних систем — має свій характерний спектральний набір. Найменші зміни у структурній організації і психічному стані людини виявляються у зміні гомеостазу і при досягненні певного порогу призводять до розвитку дезадаптаційних процесів, які формують новий тип «спектрального маркера», що відображає перебудови в регуляторних системах організму [9]. Установлено, що основні анатомічні структури, які генерують біологічні ритми, розташовуються у супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса та епіфізі [10]. Добова ритмічність виявляється у широкому спектрі біологічних і поведінкових функцій: від секреції гормонів і температури тіла до моделей сну і соціалізації. Вважається, що перевага активності різних функцій організму залежно від часу доби характеризується концепцією хронотипу, що становить індивідуальний біоритмологічний статус. Ці ендogenousні добові коливання визначаються часом і контролюються внутрішніми циркадними (навколдобовими) годинниками, зовнішніми екологічними сигналами [11].

Численну кількість робіт присвячено дослідженням зв'язків між змінами добової ритміки і афективними розладами, для яких характерна періодичність перебігу від сезонних загострень до 48-годинних швидких циклів, добові коливання

тяжкості симптоматики, ранні ранкові пробудження. Їх супроводжують значні добові відхилення фізіологічних показників, таких як температура тіла, рівень кортизолу і мелатоніну в крові, метаболізм моноамінів [12]. Варіанти «варткових» генів, що регулюють циркадну ритміку, можуть бути причиною розвитку афективних розладів, зумовлюючи генетичну схильність до цієї групи захворювань [13].

Циркадна дисфункція не тільки спричиняє розвиток психічних розладів, але й може посилювати клінічні симптоми та впливати на перебіг хвороби [14]. У світлі зростаючих доказів хронобіологічної детермінованості ряду афективних психічних розладів результати метааналізу 36 досліджень указують на зв'язок між вечірнім хронотипом та тяжкістю депресії [15]. В інших роботах повідомляється про те, що вечірній хронотип може бути фактором ризику для розвитку депресії [16]. Проводяться подальший пошук причинно-наслідкового зв'язку між індивідуальним біоритмологічним статусом і депресією, дослідження цих механізмів та впливу перебігу хвороби на хронотип. При обстеженні хворих на рекурентний депресивний розлад було доведено, що незалежно від клініко-психопатологічної картини у всіх них відзначалися прояви зовнішнього та внутрішнього десинхронозу циркадіанної ритміки, найбільш виражені у пацієнтів із помірними та тяжкими депресивними епізодами [17].

Виявлено порушення когнітивних стратегій регуляції емоцій серед вечірніх типів, що є ризиком для розвитку депресії. Установлено, що вечірній хронотип є значущим предиктором розвитку депресивних симптомів, який зумовлений зниженням якості сну, вживанням алкоголю і когнітивними стратегіями регуляції емоцій, зокрема почуттям провини і зниженням самооцінки [18]. Результати великого когортного дослідження ($n = 1944$) [19], спрямованого на вивчення зв'язку між хронотипом і депресивними та тривожними розладами, показали, що поточні депресивні та/або тривожні розлади були пов'язані з вечірнім хронотипом, тоді як при розгляді кожного типу розладу окремо вечірній хронотип мав достовірний зв'язок із тяжким депресивним розладом і не корелював із дистимією або тривожними розладами [19]. В інших роботах також підтверджуються зв'язок вечірнього типу працездатності з депресією та залежністю від психоактивних речовин і його відсутність із тривожними розладами і психозами [20].

Сучасні дослідження свідчать про велику зацікавленість фахівців у вивченні хронобіологічних механізмів як у складному патогенезі афективної патології, так і в реалізації терапевтичних та

профілактичних стратегій різних методів терапії [21–23]. Загальні положення хронотерапевтичних методів ґрунтуються на принципах комплексного підходу, який передбачає послідовний взаємозв'язок трьох етапів: хронодіагностики, безпосередньо хронотерапії і хронопрофілактики. На попередньому етапі повинні оцінюватися діагностичні та хронодіагностичні маркери, які є основою для системи подальших диференційованих терапевтичних стратегій. Основні завдання хронодіагностики полягають у визначенні індивідуального хронотипу пацієнта, рівня і типу десинхронозу фізіологічних функцій.

Установлений біоритмологічний статус ураховується при виборі медикаментозної терапії або проведенні психотерапевтичної роботи залежно від акрофази фізіологічного параметра. На етапі хронотерапії використовують традиційну схему, що враховує хронотипологічні особливості лікування у зв'язку з біоритмологічним статусом. Так, представникам ранкового типу призначають основні психотропні препарати як патогенетичної, так і симптоматичної спрямованості із розподілом основного дозування на ранкові години; у представників індіферентного типу терапія відбувається в ранкові та денні години, а особам вечірнього типу рекомендують основні дози препаратів приймати у денні та вечірні години. Хронопрофілактичні заходи, як правило, базуються на спільному врахуванні циркадних і циркануальних ритмів при певному психічному розладі з відповідним плануванням із проведенням превентивної програми в періоди найбільшого циркануального ризику для даної психічної патології [24].

Будь-яке фармакологічне втручання є типовим фактором, що викликає принципово одні й ті самі послідовні зміни у часі фізіологічних показників, які підпорядковуються закономірностям еволюції усіх перехідних станів. При цьому спостерігається досить універсальна динаміка перебудови ритміки. На першому етапі при наростанні фармакологічного ефекту відбувається дестабілізація вихідного ритму зі збільшенням його амплітуди й укороченням періоду. Потім формується стійкий коливальний процес, що аналогічний за своїми амплітудно-частотними характеристиками природному біоритму або являє собою новий ритмічний стан — так званий фармакогенний ритм. При виведенні препарату з організму згасання фармакологічної реакції і повернення до первинного ритмічного статусу знову проходить через фазу дизритмії. Фармакотерапія при десинхронозі спрямована на відновлення природної періодичності фізіологічних процесів і є досить складним завданням. Вона базується на чіткому розумінні часової динаміки певного захворювання, причому

її індивідуальних особливостей у конкретного пацієнта, а також характері хронокінетики призначеного препарату. Усе це в сукупності зумовлює вибір раціональної схеми його застосування і входить до кола проблем, що стоять перед сучасною хронофармакотерапією [25].

У сучасну клінічну практику активно впроваджується таке поняття, як «психіатрична хроноterapia», під якою розуміють контрольовану експозицію факторів навколишнього середовища, що впливають на біологічні ритми, для досягнення терапевтичних ефектів при лікуванні психічних розладів. Останніми роками методи хроноterapiї (в основному терапия світлом, зсув фази сну) пройшли стадію експериментального дослідження і стали доступними у клінічній практиці для лікування пацієнтів із депресією. Ці методи мають нейробиологічний вплив на нейротрансмітерні системи тих ділянок мозку, що й антидепресанти, при цьому антидепресивний ефект також корелює з аналогічними факторами (клінічна ефективність, резистентність, частота рецидивів), отриманими при застосуванні препаратів [26].

Учені припускають, що методи хроноterapiї здатні ресинхронізувати порушені біологічні ритми, спричиняючи позитивні зрушення відразу у кількох фізіологічних системах, зокрема тих, що беруть участь у регуляції циклу «сон — неспання», метаболічної і симпатичної активності з фактичним «перезавантаженням» аномально функціонуючої системи [22]. Результати аналізу рандомізованих контрольованих досліджень показали, що застосування методів хроноterapiї на статистично значущому рівні сприяє зниженню вираженості депресивних та тривожних симптомів як при сезонній, так і несезонній депресії [27, 28]. Проведені дослідження виявили відмінності в ефективності окремих і комбінованих втручань за участю як хронотерапевтичних, так і фармакологічних компонентів. Головна відмінність хронобіологічних методів полягає в більш швидкому настанні терапевтичного ефекту і меншій кількості побічних явищ [29].

Таким чином, десинхронізація циркадних ритмів відіграє важливу роль у патогенезі депресій і афективних розладів у цілому. Застосування методів хроноterapiї та фармакоterapiї з урахуванням біоритмологічного статусу може істотно підвищити ефективність лікування цього контингенту хворих. Особливо привабливим у використанні хронотерапевтичних підходів є їх вплив на хронобіологічні механізми, так чи інакше пов'язані з патогенезом афективних розладів. Це також свідчить про надзвичайно важливе значення біоритмологічних досліджень у клінічній психіатрії при вивченні афективної патології.

Список літератури

1. Михайлов Б. В. Проблема депрессий в общесоматической практике / Б. В. Михайлов // Международный медицинский журн.— 2003.— Т. 9, № 3.— С. 22—27.
2. Коростій В. І. Надання медичної допомоги пацієнтам із тривожно-фобічними розладами / В. І. Коростій // Здоров'я України.— 2013.— № 6 (307).— С. 28—31.
3. Olver J. S. Depression and physical illness / J. S. Olver, M. J. Hopwood // Med. J. Aust.— 2013, Sep. 16.— Vol. 199 (6 Suppl.).— S. 9—12.
4. Creed F. H. Depression in the physically ill / F. H. Creed, C. Dickens // Depression and physical illness; ed. A. Steptoe.— Cambridge: Cambridge University Press, 2007.— P. 3—18.
5. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication / P. S. Wang, M. Lane, M. Olfson [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry.— 2005.— Vol. 62 (6).— P. 629—640.
6. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management / R. Spiller, Q. Aziz, F. Creed [et al.] // Gut.— 2007.— Vol. 56 (12).— P. 1770—1798.
7. Фусу Л. И. Эпидемиологические особенности психосоматических и депрессивных расстройств в европейской популяции / Л. И. Фусу // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.— 2012.— Т. 4, № 4.— С. 14—17.
8. Путилов А. А. «Совы», «жаворонки» и другие. О наших внутренних часах и их влиянии на здоровье и характер / А. А. Путилов.— Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та; М.: Совершенство, 1997.— 264 с.
9. Петраш В. В. Современные методические подходы к анализу биоритмов человека в аспекте проблемы экспресс-оценки психических состояний / В. В. Петраш, М. П. Литяева, Л. В. Ильина // Научное обозрение. Биологические науки.— 2017.— № 5.— С. 13—17.
10. Сонник Г. Т. Роль нейросекреторных ядер гипоталамуса в патогенезі і патоморфозі тяжких депресивних епізодів з психотичними симптомами / Г. Т. Сонник, Є. Г. Сонник // Архів психіатрії.— 2004.— Т. 10, № 2 (37).— С. 111—113.
11. Circadian typology: a comprehensive review / A. Adan, S. N. Archer, M. P. Hidalgo [et al.] // Chronobiol. Int.— 2012.— Vol. 29 (9).— P. 1153—1175.
12. Крот А. Ф. Современное состояние хронобиологии / А. Ф. Крот // Военная медицина.— 2012.— № 4.— С. 121—131.
13. Van Reeth O. Biology of circadian rhythms: possible links to the pathophysiology of human depression / O. Van Reeth, S. Maccary // Medicographia.— 2007.— Vol. 29.— P. 17—21.

14. *Wirz-Justice A.* Circadian disruption and psychiatric disorders: the importance of entrainment / A. Wirz-Justice, V. Bromundt, C. Cajochen // *Sleep Med. Clin.*— 2009.— Vol. 4.— P. 273–284.
15. *Au J.* The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis / J. Au, J. Reece // *J. Affect. Disord.*— 2017.— Vol. 15 (218).— P. 93–104.
16. *Haraden D. A.* The relationship between depression and chronotype: a longitudinal assessment during childhood and adolescence / D. A. Haraden, B. C. Mullin, B. L. Hankin // *Depress. Anxiety.*— 2017.— Vol. 34.— P. 967–976.
17. *Гринь К. В.* Наявність хронобіологічних порушень та їх залежність від глибини депресивного епізоду у пацієнтів з рекурентними депресивними розладами / К. В. Гринь // *Укр. вісн. психоневрології.*— 2012.— Т. 20, вип. 3.— С. 172.
18. *Van den Berg J. F.* Chronotype and depressive symptoms in students: An investigation of possible mechanisms / J. F. Van den Berg, L. Kivelä, N. Antypa // *Chronobiol. Int.*— 2018.— Vol. 35 (9).— P. 1248–1261.
19. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study / N. Antypa, N. Vogelzangs, Y. Meesters [et al.] // *Depress. Anxiety.*— 2016.— Vol. 33 (1).— P. 75–83.
20. *Kivelä L.* Chronotype and Psychiatric Disorders / L. Kivelä, M. R. Papadopoulos, N. Antypa // *Curr. Sleep Med. Rep.*— 2018.— Vol. 4 (2).— P. 94–103.
21. Хронобіологическая гипотеза аффективных расстройств; под ред. С. Н. Мосолова.— М.: Аванпорт, 2014.— 352 с.
22. *Wirz-Justice A.* Chronotherapeutics for affective disorders / A. Wirz-Justice, F. Benedetti, M. Terman // *A clinician's manual for light and wake therapy.*— 2nd rev. ed.— Basel: Karger, 2013.—124 p.
23. *Wu J. C.* The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis / J. C. Wu, W. E. Bunney // *Am. J. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 147 (1).— P. 14–21.
24. *Сонник Г. Т.* Биоритмологические исследования в психиатрии: состояние и перспективы развития / Г. Т. Сонник, А. Н. Скрипников, В. А. Рудь // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.*— 2012.— № 1.— С. 89–95.
25. *Арушанян Э. Б.* Основы хрономедицины и хронофармакологии: учебное пособие для студентов / Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, К. Б. Ованесов.— Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016.— 148 с.
26. Chronotherapeutics in a psychiatric ward / F. Benedetti, B. Barbini, C. Colombo, E. Smeraldi // *Sleep Medicine Reviews.*— 2007.— Vol. 11.— P. 509–522.
27. *Benedetti F.* Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression / F. Benedetti // *Dialogues Clin. Neurosci.*— 2012.— Vol. 14 (4) — P. 401–411.
28. Combined sleep deprivation and light therapy: Clinical treatment outcomes in patients with complex unipolar and bipolar depression / D. Sikkens, R. F. Riemersma Van der Lek, Y. Meesters [et al.] // *J. Affect. Disord.*— 2019.— Vol. 246.— P. 727–730.
29. *Khalifeh A. H.* The effect of chronotherapy on depressive symptoms. Evidence-based practice / A. H. Khalifeh // *Saudi Med. J.*— 2017.— Vol. 38 (5).— P. 457–464.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ АФФЕКТИВНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

А. Н. СКРИПНИКОВ, Л. В. ЖИВОТОВСКАЯ, В. А. РУДЬ, А. И. ШКИДЧЕНКО, А. И. ЖИВОТОВСКАЯ

Рассмотрена хронобиологическая детерминированность ряда аффективных психических расстройств. Определена направленность терапевтических и профилактических стратегий с учетом индивидуального биоритмологического статуса пациента.

Ключевые слова: аффективные расстройства, биоритмологический статус, циркадная дисфункция, методы хронотерапии.

CHRONOBIOLOGICAL GROUNDS OF THERAPY OF AFFECTIVE MENTAL DISORDERS

A. M. SKRYPNIKOV, L. V. ZHYVOTOVSKA, V. O. RUD, O. I. SHKIDCHENKO, A. I. ZHYVOTOVSKA

The chronobiological determinism of some affective mental disorders has been considered. The focus of therapeutic and preventive strategies taking into account an individual biorhythmic status of patient has been determined.

Key words: affective disorders, biorhythmic status, circadian dysfunction, methods of chronotherapy.

Надійшла 10.12.2018