

# Соматично обтяжена резистентна депресія: тактика терапії

У квітні в онлайн-форматі відбулася III науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика». Під час лекцій та майстер-класів були розглянуті основні питання щодо напрямів сучасних досліджень у сфері психосоматичної медицини, досягнення і перспективи в Україні. Також було піднято вкрай актуальну тему сьогодення – психосоматичні аспекти пандемії COVID-19 у різних клінічних галузях медицини, як-от діагностика, терапія, реабілітація. Із доповіддю на тему «Соматично обтяжена резистентна депресія: тактика терапії» виступила д. мед. н., професорка кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) Олена Олександрівна Хаустова.



О.О. Хаустова

## Депресія як поширене коморбідне захворювання

Депресія – одне з найпоширеніших супутніх захворювань багатьох хронічних соматичних патологій, до яких належать серцево-судинні, метаболічні, запальні та неврологічні (Gold et al., 2020). Депресивні розлади є дуже різноманітними й поділяються за клінічними формами, патерном і початком виникнення, тяжкістю, станом ремісії.

Із точки зору психосоматичної медицини на стресові тригери реагує не тільки нервова система розвитком тривоги, депресії або інсомнії, але й додатково приєднується відповідь імунної системи у формі запалення, інфекції, алергії та болю, а також ендокринної, що проявляється зміною тиреоїдно-адренало-гонадної панелі.

Типові представники другої частини першої хвилі пандемії COVID-19 – пацієнти соматичного профілю, які вчасно не звертаються по медичну допомогу, що погіршує їхній психічний стан (O’Shea 2020).

У дослідженні S.M. Gold et al. (2020) був виявлений зв’язок між коморбідною депресією та соматичною патологією, посилений двоспрямованим шляхом, що включає такі фактори: поведінкові (незбалансоване харчування, куріння, знижена фізична активність), біологічні (нейроендокринні порушення, запалення), фармакологічні (побічні ефекти антидепресантів [АД], як-то збільшення маси тіла) та вплив середовища.

У період пандемії COVID-19 актуальність впливу середовища набуває неабиякого значення, результатом чого є утворення так званого *circulus vitiosus* (замкненого кола). Людина примусово соціально ізолюється, що призводить до самотності та вимушених поведінкових, емоційних і когнітивних змін, таких як неналежне харчування, невміння долати стрес, відчуття покинутості. Вона не може опанувати своє хронічне захворювання, наслідком чого є погіршення пам’яті, брак енергійності, зменшення мотивації до життя та недбалість у лікуванні. Це спричиняє поглиблення

хронізації захворювання та депресії, яка знову ж таки збільшує соціальну ізоляцію (Longman et al., 2013).

Відповідь на терапію АД залежить від стану активних молекул, клітин і тканин організму. Початкові молекулярні та клітинні наслідки стресу можуть прогресувати до серйозних структурних модифікацій нейронів і лімбічних ділянок мозку, причетних до перебігу депресії. Послідовні зміни на молекулярному рівні здатні призвести до клітинної дестабілізації та реконструкції. Довгострокові наслідки стрес-індукованих молекулярних та клітинних перебудов зумовлюють морфологічні зміни, що характеризуються дефіцитом функції нейронів та «підключення» до нейронної мережі. Терапевтичний ефект типового лікування АД спрямований на зменшення негативних наслідків стресу на молекулярно-клітинно-морфологічному/тканинному рівнях (Duric, Duman, 2012).

## Важливість контролю лабораторно-інструментальних показників

У рутинній практиці психіатра вкрай важливим є контроль лабораторно-інструментальних показників пацієнта.

### Маркери позитивної динаміки лікування депресії:

1. Клінічні: коротка тривалість нелікованої хвороби; рання реакція на лікування.
2. Нейровізуалізація: висока основна активність у корі переднього відростка за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), електроенцефалографії, позитронно-емісійна томографія (ПЕТ).
3. Біохімічне дослідження крові: збільшення вмісту нейротропного фактора мозку в плазмі крові у відповідь на лікування; зниження рівня інтерлейкіну-6 під час терапії.

### Маркери негативної динаміки лікування депресії:

1. Клінічні: низький рівень функціонування до розвитку захворювання; психіатрична коморбідність – тривога, посттравматичний стресовий, obsesивно-компульсивний розлади, кумулятивність; стресові життєві події; жорстоке поводження з дітьми; терапевтична резистентність.

2. Нейровізуалізація: мікрогліальна активація (за даними ПЕТ); низький базовий об’єм гіпокампа (за даними МРТ).

3. Біохімічне дослідження крові: високий рівень фактора некрозу пухлини  $\alpha$  після лікування; високий базовий вміст С-реактивного білка.

Важливими умовами, що впливають на одужання пацієнта, є загальна тяжкість хвороби, психосоціальні й біологічні провокувальні фактори, загальні та специфічні етіологічні чинники (пошкодження мозку, соматотропне лікування), а також особливості попередньої терапії АД (порушення режиму лікування, соматичні побічні ефекти).

## Терапія депресії

Препаратами першої лінії лікування пацієнтів із депресією є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). У разі їх неефективності слід перейти на подвійні антидепресанти або комбіновані стратегії, якщо ж депресія резистентна – надати перевагу стимуляції мозку електросудомною терапією (Kessler et al., 2005; Nergmann, 1995).

Есциталопрам є активною речовиною препарату **Ессобел** (компанії «Нобель Ілач») та типовим засобом першої лінії для лікування великого депресивного розладу. Ессобел – це алостеричний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, який має дві головні переваги перед іншими представниками групи СІЗЗС: збільшує синаптичну концентрацію серотоніну та стимулює серотонінергічні ефекти у ЦНС. Він чинить виразну дію на три компоненти депресивного стану: тимічний, тривожний та апато-динамічний. Ессобел ефективний при лікуванні тужливих, тривожних і анергетичних депресій.

## Лікування депресії з супутніми станами

Що стосується вибору методів лікування депресії у пацієнтів із коморбідними станами, препарати для терапії першої лінії включають:

- хронічний біль – трициклічні антидепресанти (ТЦА), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (ІЗЗСН) (дулоксетин);
- деменція, постінсультні стани – циталопрам, есциталопрам, сертралін;
- цукровий діабет – флуоксетин, циталопрам, есциталопрам, сертралін, пароксетин;
- глаукома – есциталопрам, флуоксетин, циталопрам, сертралін, бупропіон.

Клінічні особливості	Терапія 1-ї лінії	Терапія 2-ї лінії
Ангедонія	СІЗЗС або ІЗЗСН	$\alpha_2$ -антагоніст, тразодон, агомелатин
Психомоторна загальмованість	СІЗЗС, ІЗЗСН	ТЦА
Порушення сну	СІЗЗС або ІЗЗСН, або $\alpha_2$ -антагоніст, тразодон, агомелатин	ТЦА
Атипична депресія (гіперфагія, гіперсомнія)	СІЗЗС або ІЗЗСН	ТЦА
Психотичні ознаки	Монотерапія ІЗЗСН або комбінацією СІЗЗС та ААП	ТЦА та $\alpha_2$ -антагоніст у монотерапії/комбінації з ААП
Тривога	СІЗЗС або ІЗЗСН, або $\alpha_2$ -антагоніст, або тразодон	ТЦА
Суїцидальна налаштованість	СІЗЗС або ІЗЗСН, або $\alpha_2$ -антагоніст	ТЦА або потенціювання з літєм чи ААП

Примітка: ААП – атипичні антипсихотики.



**Ниркова та печінкова недостатність**

При нирковій недостатності слід надавати перевагу агомелатину, моклобеміду, ТЦА, тразодону, вортиоксетину. Помірний ризик побічних подій відзначено за приймання СІЗЗС, міртазапіну, дулоксетину.

Не рекомендовано застосовувати сертралін (через ризик виникнення серотонінового синдрому при діалізі), флуоксетин (слід призначати обережно при виразній нирковій недостатності), венлафаксин (варто зменшити дозу на 25-50% при легкому та помірному порушенні функції нирок, якщо кліренс креатиніну <30 мл/хв – на 50%).

При печінковій недостатності препаратами вибору є пароксетин і вортиоксетин. Помірний ризик побічних реакцій пов'язаний із терапією СІЗЗС та ТЦА (найчастіше, міртазапіном, дулоксетином, моклобемідом, тразодоном, венлафаксином). Не рекомендовано застосовувати агомелатин (необхідний моніторинг функціонування печінки до початку та на 3, 6, 12, 24-му тижнях лікування; збільшуючи дозу, слід проводити тести з тією ж частотою, що й на початку терапії) та інгібітори моноамінооксидази (іМАО) через гепатотоксичні властивості, які можуть прискорити розвиток коми.

За наявності епілепсії в анамнезі протипоказаний бупропіон, перевагу слід надавати агомелатину, моклобеміду, іМАО, СІЗЗС (есциталопраму).

**Серцево-судинні захворювання**

Не рекомендовано призначати іМАО та ТЦА пацієнтам кардіологічного профілю: з ішемічною хворобою серця (ІХС), дефектами провідності, застійною серцевою недостатністю (СН) та літнім особам; протипоказані вони хворим після інфаркту міокарда (ІМ). Препаратами вибору є агомелатин, міртазапін, дулоксетин, тразодон, вортиоксетин та СІЗЗС.

СІЗЗС. Сертралін є засобом вибору в пацієнтів після ІМ, проте одночасне приймання з аспірином та іншими антикоагулянтами може збільшити ймовірність кровотеч, особливо в осіб похилого віку. Циталопрам слід застосовувати з обережністю особам із високим ризиком пролонгації інтервалу QTc або тахікардії типу «пірует», які нещодавно перенесли ІМ.

ІЗСН. Слід уникати призначення венлафаксину хворим із високим ризиком розвитку злоякісної шлуночкової аритмії або неконтрольованого гіпертензією.

Інші антидепресанти. При застосуванні бупропіону пацієнтам з ІХС слід відмовитися від куріння через швидку зміну концентрації препарату за наявності нікотину.

Варто з обережністю призначати міртазапін особам з ІХС та після ІМ, тразодон – за наявності в анамнезі ІХС, атріовентрикулярної блокади або інших порушень провідності у хворих після ІМ.

У таблиці наведено дані щодо вибору АД залежно від клінічних особливостей депресії.

**Резистентна депресія у похилому віці**

Серед дорослих віком від 55 років поширеність великого депресивного розладу загалом становить близько 2% у світі; 10-20% всіх осіб похилого віку страждають на клінічно значущий депресивний синдром. Поширеність вища серед пацієнтів у лікарнях та будинках престарілих віком від 85 років.

Нелікована депресія може призвести до різних негативних наслідків, таких як функціональні порушення, підвищений ризик нейрокогнітивних розладів, зростання захворюваності та смертності, вживання заборонених речовин / алкоголю, частоти госпіталізацій, рівня самогубств. Особливістю перебігу депресії в осіб похилого віку є те, що вони часто не реагують на фармакотерапію першого ряду і потребують переведення на інший засіб або посилення лікування (Liu et al., 2020).

Для аугментації у таких пацієнтів слід застосовувати терапію третьої лінії, яка включає приєднання додаткового препарату, як-то:

- нормотимік – карбонат літію;
- атипичний нейролептик – арипіпразол у дозі 2-15 мг, оланзапін по 2,5-10 мг, кветіапін у дозі 150-300 мг.

На противагу кветіапіну та оланзапіну, ефективним при тривожі та агітації, арипіпразол застосовують при резистентних депресіях, що мають меланхолійний ефект. На вітчизняному ринку арипіпразол представлений препаратом **Абізол** (компанії «Нобель Ілч») у дозуванні 5 і 10 мг. Оскільки початкова доза арипіпразолу при лікуванні резистентної депресії становить 2,0-2,5 мг, таке дозування препарату є досить зручним для застосування пацієнтом.

Таким чином, стратегії, які існують нині, дозволяють пацієнтам успішно долати депресію. Люди, які з цим впоралися, стають сильнішими, адже ця боротьба може бути каталізатором виживання та подолання соматичних захворювань.

Підготував **Денис Соколовський**

**ДАЙДЖЕСТ****Новини медицини****Виявлено можливий зв'язок дитячої депресії з порушенням здоров'я та соціальним функціонуванням у дорослому віці**

Депресія серед молоді у віці від 10 до 24 років є одночасно провідною причиною стресу та можливим фактором ризику розвитку майбутніх захворювань. Згідно з результатами дослідження Американської академії дитячої та підліткової психіатрії (AACAP), депресія у дитячому або юнацькому віці пов'язана з вищим рівнем тривожності та вживання психоактивних речовин, погіршенням стану здоров'я і соціальної діяльності, меншими фінансовими й освітніми досягненнями, підвищенням злочинних нахилів у дорослому житті.

Спостереження за 1420 особами із південно-східних регіонів США тривало з 1993 до 2020 рр.

Як зазначив **William Copeland**, провідний автор проекту, к. мед. н., професор кафедри психіатрії Університету Вермонта (США), кожна 12-та дитина бореться з депресією у віці 9-16 років, при цьому дівчата страждають частіше. Це загальна проблема дитинства, яка, на жаль, часто залишається непоміченою для дорослих, зокрема батьків, вчителів та педіатрів. Як відомо, наразі доступні ефективні методи для допомоги дітям, які страждають на депресію. Однак у реальній практиці більшість із них, на жаль, ніколи не отримують лікування, та їм доводиться справлятися з цією проблемою самостійно.

Наявність симптомів депресії оцінювали за допомогою інтерв'ю з дітьми віком від 9 до 16 років та одним з їхніх батьків до восьми разів. Потім ці самі учасники проходили консультування до чотирьох разів у молодому віці – у 19, 21, 25 і 30 років, щоб проаналізувати їхній психічний стан та інші показники щодо здоров'я, добробуту, злочинності та соціальних результатів.

Діагноз депресії в дитячому віці асоціювався з широким спектром гірших показників добробуту в зрілому віці. Кореляція між ранньою депресією та поганими результатами для дорослих зберігалася й після врахування раннього впливу таких негараздів, як низький соціально-економічний статус, сімейні проблеми, жорстоке поводження та знущання.

Цей взаємозв'язок був найпомітнішим у дітей, які хронічно виявляли високий рівень депресивних проявів протягом дитинства, а не тих, що випадково повідомляли про симптоми депресії за один короткий проміжок часу. Даний висновок узгоджується з думкою, що стійкий депресивний настрій у дитинстві, зокрема, пов'язаний із найгіршими довгостроковими наслідками для дорослих.

**Iman Alaie**, співавтор дослідження, магістр і аспірант кафедри нейронаук Університету Упсали (Швеція), підтвердив, що учасники дослідження, у яких симптоми депресії розпочалися у підлітковому віці, насправді мали гірші результати у довгостроковій перспективі, ніж ті, в кого перші прояви цього психічного розладу були діагностовані ще у дитинстві. З точки зору розвитку хвороби це було досить несподіваною знахідкою, враховуючи нинішнє визнання того, що більш ранній початок розладу може віщувати гірші наслідки.

Однак є й обнадійливі висновки. Так, діти з ознаками депресії, яким було надано спеціалізовану допомогу, рідше мали пов'язані з психічним здоров'ям проблеми (особливо тривожність) у зрілому віці. Але навіть ті учасники дослідження, що отримували необхідне лікування, продовжували виявляти проблеми в інших важливих сферах, зокрема щодо вживання психоактивних речовин. Це нашоухе на думку, що самі лише послуги з охорони психічного здоров'я дітей та підлітків не можуть бути панацеєю проти всіх майбутніх фізичних чи соціальних проблем.

Доцент кафедри дитячої та підліткової психіатрії Університету Упсали **Ulf Jonsson** акцентував, що дані висновки підкреслюють важливість своєчасного й ефективного лікування депресивних розладів у дітей. Однак потрібно також надавати їм додаткову підтримку при переході у доросле життя.

Загалом результати дослідження підтверджують значне навантаження дитячої депресії на громадське здоров'я, особливо коли симптоми цього розладу спостерігаються протягом тривалого періоду часу. Докторка наук, професорка кафедри психології Університету Цюриха (Швейцарія) **Lilly Shanahan** додала, що в контексті розгляду тягаря депресії на дітей, їхні сім'ї та школу, зокрема з точки зору суспільного здоров'я, стає зрозумілим, що слід приділяти більше уваги пом'якшенню факторів ризику розвитку депресії у педіатричній популяції, коли це можливо, вдосконалювати процеси скринінгу для виявлення дитячої депресії та застосовувати профілактичні заходи й методи лікування, що ґрунтуються на доказових даних.

За матеріалами [www.jaacap.org](http://www.jaacap.org)

**«Нейропротез» може відтворювати мовлення у людей із тяжким паралічем**

Дослідники Каліфорнійського університету в Сан-Франциско, США (UCSF) успішно розробили «мовний нейропротез», який дозволив людині з тяжким паралічем спілкуватися, переводячи сигнали від мозку до голосового тракту безпосередньо у слова, що з'являються у вигляді тексту на екрані. Отримані результати опубліковані в липні у *New England Journal of Medicine*.

Як зауважив нейрохірург, голова нейрохірургії у UCSF, почесний професор та провідний автор дослідження **Edward Chang**, це перша успішна демонстрація прямої розшифровки повних

слів безпосередньо із мозкової активності паралізованої людини. Такі результати демонструють оглядну перспективу щодо відновлення повноцінного спілкування у таких пацієнтів, залучаючись до природного мовного механізму мозку.

**Мета роботи та початкові успіхи**

Раніше робота в галузі комунікаційного нейропротезування була зосереджена на відновленні спілкування за допомогою орфографічних підходів, тобто набору букв. Дослідження доктора **Edward Chang** та колег кардинально відрізняється: воно полягає в обробці сигналів із мозку, які призначені для управління м'язами голосової системи з метою вимови слів, а не сигналів про рух рукою для друку тексту. Професор акцентував на тому, що такий підхід враховує природні та плавні аспекти мови й дозволить досягти більш швидкого та органічного спілкування.

За допомогою розмовної мови інформація зазвичай передається за дуже високою швидкістю, до 150 або 200 слів на хвилину. Підходи на основі правопису з використанням набору тексту значно повільніші та трудомісткі. Перехід безпосередньо до слів має великі переваги, оскільки це ближче до того, як люди зазвичай говорять.

Протягом останнього десятиліття досягненню прогресу **Edward Chang** сприяли пацієнти Центру епілепсії UCSF (США), які проходили нейрохірургічне обстеження з метою встановлення походження судом за допомогою електродних решіток, розміщених на поверхні їхнього мозку. Ці суб'єкти, які не мали порушень мовлення, зголосилися провести аналіз записів мозку на розмовну активність. Ранній успіх із цими добровольцями відкрив шлях до поточного дослідження за участю осіб із паралічем.

Раніше **E. Chang** та його колеги з Інституту нейронаук UCSF (США) склали карти моделей кори головного мозку, пов'язаних із голосовими шляхами, які утворюють приголосні та голосні звуки. Щоб використати отримані висновки для розпізнавання повних слів, доктор наук, інженер та один із провідних авторів дослідження **David Moses** розробив нові методи декодування цих мовних моделей у реальному часі.

Але досягнутий успіх у розшифровці мови учасників, які могли говорити, не гарантував, що технологія спрацює у людини, голосовий тракт якої паралізований. За словами **D. Moses**, необхідно було вивчити закономірності між складними моделями мозкової діяльності та передбачуваною мовою. Коли учасник не може говорити, це створює серйозну проблему.

Крім того, команда фахівців не знала, чи будуть сигнали головного мозку, що контролюють голосовий тракт, все ще незмінними для людей, у яких протягом багатьох років не функціонував голосовий апарат. Як зазначив доктор **Moses**, найкращий спосіб дізнатися, чи може це спрацювати, – спробувати.

**Перші 50 слів**

Щоб дослідити потенціал цієї технології у пацієнтів із паралічем, **E. Chang** співпрацював із колегою-неврологом, д. мед. н. **Karunesh Ganguly**.

Першим учасником дослідження **Brain-Computer Interface Restoration of Arm and Voice (BRAVO)** став чоловік, який у 30 років переніс руйнівний інсульт понад 15 років тому, що суттєво пошкодив зв'язок між його мозком і голосовим трактом та кінцівками. Після події пацієнт мав вкрай обмежені рухи голови, шиї та кінцівок, а також спілкувався за допомогою вказівника, прикріпленого до бейсбольної кепки, аби вказувати на літери на екрані.

Учасник, який попросив називати його BRAVO-1, працював із дослідниками, щоб створити словниковий запас із 50 слів. За допомогою вдосконалених комп'ютерних алгоритмів команда вчених могла розпізнати його при аналізі мозкової діяльності. Словника, що включає такі слова, як «вода», «сім'я», «добре» тощо, було достатньо, аби відтворити сотні речень, які BRAVO-1 застосовує у повсякденному житті.

**E. Chang** хірургічним шляхом імплантував електродний масив високої щільності над мовною корою головного мозку BRAVO-1. Після повного одужання пацієнта науковці фіксували нейронну активність у цій зоні мозку протягом 48 сеансів і кількох місяців. У кожному сеансі BRAVO-1 багато разів намагався сказати кожне з 50 слів словникового запасу, тоді як електроди записували сигнали мозку від його мовної кори.

**Переклад спроби мовлення у текст**

Щоб перевести закономірності записаної нейронної активності в конкретні передбачувані слова, два інших провідні автори дослідження, біоінженери **Sean Metzger** та **Jessie Liu** застосовували користувальницькі моделі нейронних мереж, які є формами штучного інтелекту. Ці мережі вирізняли тонкі закономірності в мозковій діяльності, щоб виявити спроби мовлення і визначити, які слова учасник намагався сказати.

Команда встановила, що система змогла декодувати слова з мозкової діяльності зі швидкістю до 18 слів на хвилину з точністю до 93% (медіана – 75%). Успіху сприяла мовна модель **D. Moses**, яка реалізувала функцію «автоматичного виправлення», подібну до тієї, що використовується програмним забезпеченням для текстових повідомлень та розпізнавання мови.

Вчені заявили, що розширять дослідження, включивши більше учасників, які постраждали від тяжкого паралічу та дефіциту спілкування. Сьогодні команда працює над збільшенням кількості слів у наявному словниковому запасі, а також покращенням темпу мовлення.

За матеріалами [www.sciencedaily.com](http://www.sciencedaily.com)