

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА У МУЖЧИН С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ

Л. Н. Горобец¹, М. В. Корякин², В. А. Мурашов²

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрави»¹,
Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи²

Существуют многочисленные доказательства, свидетельствующие об особой роли пептидов в регуляции цикла сна и бодрствования, об их способности изменять внимание и память, влиять на качество жизни и социальную адаптацию (1, 5).

Согласно современным представлениям у пациентов с депрессией выявляются особенности, связанные с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей. Данные проведенного исследования (2) показали, что снижение концентрации кортизола зависит от тяжести и длительности депрессивного расстройства, а низкий уровень ДГЭА-сульфата является возможно неблагоприятным признаком течения заболевания. Снижение же энергетического потенциала пациентов с депрессией, по мнению вышеуказанных авторов, объясняется недостаточностью функции щитовидной железы.

Ж. Гааб и соавт. (6) установили специфические особенности нейроэндокринного ответа на проведение инсулинотолерантного теста (ИТТ)¹ у пациентов с синдромом хронической усталости. При проведении теста изучали секрецию АКТГ и свободного кортизола в слюне и плазме. Данная работа подтвердила значимость проведения инсулинотолерантного теста с целью исследования нейроэндокринной дисрегуляции в гипоталамо-гипофизарно-адренальной (ГА) оси при изучении патофизиологических механизмов у пациентов с синдромом хронической усталости. Это исследование установило взаимосвязь между длительностью течения данного синдрома и секрецией АКТГ.

Интерес представляет исследование (9), в котором высказана гипотеза о том, что активность гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы у пациентов с умеренными проявлениями депрессии

будет выявлена при проведении орального глюкозотолерантного теста. Это исследование показало, что концентрация глюкозы позитивно связана со значением утренней концентрации инсулина ($F_{3,236}=2,86$; $p<0,05$), а индекс общей тканевой чувствительности к инсулину (ISI – insulin sensitivity index) негативно связан с утренней концентрацией кортизола в слюне ($r=-0,25$; $p<0,04$). Эти данные подтверждают гипотезу, что гипокортизолемиа может влиять на утилизацию глюкозы у пациентов с депрессией.

У взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью, получавших ранее заместительную терапию гормоном роста, после отмены СТГ наблюдается негативный психологический эффект, синдром отмены (8). Было высказано предположение, что быстрое улучшение самочувствия и качества жизни при депрессиях у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью на фоне проведения им гормонозаместительной терапии, является следствием непосредственного центрального воздействия гормона роста (7).

Наиболее эффективным физиологическим стимулятором секреции СТГ является инсулинотолерантный тест, рекомендованный Международным обществом исследования гормона роста в качестве «золотого стандарта» (4).

Принимая во внимание, что по данным отдаленного катамнеза примерно в 20% случаев непсихотическое депрессивное расстройство переходит в рекуррентное, изучение особенностей секреции гормона роста при непсихотических депрессивных расстройствах имеет важное теоретическое и практическое значение для определения прогноза течения депрессии.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей секреции гипофизарного гормона роста при депрессивных расстройствах непсихотического уровня в зависимости от ведущего аффекта с использованием инсулинотолерантного теста.

¹ Инсулинотолерантный тест рекомендован к использованию МЗ РФ Приказом № 64 от 21 февраля 2000 года для изучения соматотропного гормона в плазме крови.

Материалы и методы исследования

В период с 2000 по 2005 год был обследован 521 мужчина, проходивший лечение в Республиканском центре репродукции человека и планирования семьи в связи с заболеваниями половых органов (мужское бесплодие, эректильная и сексуальная дисфункция). Из них в настоящее исследование вошло 94 мужчины (основная группа) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $30,66 \pm 1,7$ года), у которых наряду с соматическими жалобами были выявлены симптомы депрессивных расстройств непсихотического уровня (F32.0, F32.1, F32.3 и F34.1). Контрольная группа состояла из 32 здоровых добровольцев в возрасте от 26 до 38 лет (средний возраст $29,2 \pm 1,2$ лет), что по возрасту соответствовало основной группе.

Чтобы исключить возрастные колебания секреции гормона роста основную группу составили лица в возрасте от 18 до 40 лет. По данным физиологов у большинства людей после 40 лет в норме отмечаются более низкие значения гормона роста в базальных условиях. Также более низкие значения гормона роста наблюдаются и в ответ на ежедневные внешние (стресс, физические упражнения и т.д.) и внутренние (инсулин, глюкокортикоиды и т.д.) стимулирующие факторы.

С целью минимизировать физиологические колебания гормона роста от влияния половых гормонов, в исследование вошли только мужчины, так как у женщин уровень гормона роста меняется в зависимости от фазы менструального цикла. Таким образом, основную группу составили пациенты с депрессивным расстройством, в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10: депрессивного эпизода (F32), включая легкий (F32.0) и умеренный (F32.1), длительность не менее двух недель или дистимии (F34.1), продолжительность не менее двух лет. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе тяжелой соматической и неврологической патологии; шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20–F29), другие аффективные расстройства настроения (F30–F39), включая тяжелый депрессивный эпизод (F32.1), биполярное аффективное расстройство (F31), рекуррентное депрессивное расстройство (F33), алкоголизм и наркомании (F10–F19). Основная группа состояла из 52

больных с депрессивным эпизодом и 42 больных с дистимическими расстройствами. Продолжительность дистимического расстройства составляла от 2 до 18 лет (табл. 1).

Анализ обследуемых лиц позволил выделить два клинических варианта в рамках депрессивного эпизода и два клинических варианта дистимических расстройств. Так, депрессивный эпизод подразделили на депрессию непсихотического уровня с признаками позитивной аффективности – тревога или с признаками негативной аффективности – астения. Дистимия проявлялась как хроническая тревожная депрессия с ведущим тревожным аффектом, либо как депрессивное расстройство личности с тревожно-апатическим аффектом.

В работе применён клинико-психопатологический метод исследования с изучением также неврологического и соматического статусов. Использован тест Леонгарда для выявления акцентуированных личностей. В качестве дополнительных методов использовались шкала депрессии Гамильтона (HDRS) и шкала тревоги Гамильтона (HARS).

Исследование содержания гормонов в сыворотке крови проводилось следующими методами: гормона роста – с помощью иммуноферментного метода анализа, содержание глюкозы в крови контролировалось при помощи аппарата One touch II.

Экспериментальная процедура строилась следующим образом. Первый день – беседа с испытуемым, сбор анамнестических сведений и соматоневрологическое обследование. Второй день – исследование секреции гормона роста с помощью инсулинотолерантного теста. Результаты пробы считались достоверными при снижении уровня глюкозы на 30 минуте теста не менее чем до $2,2$ ммоль/л или на 50% по сравнению с исходным уровнем. Для устранения симптомов гипогликемии некоторым пациентам вводилось в/в 10 мл 40% раствора глюкозы и давалось сладкое питье.

Инсулинотолерантный тест применяется с целью исследования секреторной функции соматотрофов. В настоящее время установлено, что исследование базального уровня гормона роста, по мнению Г.А.Мельниченко и соавт. (4), мало информативно для диагностики дефицита гормона роста, так как в течение дня имеют место колебания уровня гормона в крови. Результаты исследования были обработаны статистически в соответствии с общепринятыми правилами.

Результаты исследования

Исследование показало, что имеются достоверные различия между подгруппами, несмотря на то, что базальный уровень гормона роста в обеих группах, основной и контрольной, находится в границах нормы.

Базальное значение гормона роста (табл. 2) у обследованных лиц с депрессивными расстройствами непсихотического уровня и у здоровых добровольцев выявлялось в среднем диапазоне от

Таблица 1

Клиническая характеристика основной группы

Тип депрессии	Ведущий аффект	Средний возраст (M±m)	Число пациентов n (%)	Длительность депрессии (мес.)
Депрессивный эпизод (F32)	Тревога	29,95±1,6	38 (40,4)	7,9±0,8
	Астения	30,11±1,9	14 (14,9)	12,6±1,5
Всего:			52 (55,3)	
Дистимия (F34.1)	Тревога	31,46±1,7	24 (25,5)	198,0±33,6
	Тревога +Апатия	31,00±0,9	18 (19,2)	42,0±7,2
Всего:			42 (44,7)	

Таблица 2

Среднее значение базального уровня гормона роста в основной и контрольной группах

Доминирующий аффект	Среднее значение базального уровня гормона роста, нг/мл		р
	основная группа	контрольная группа	
ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД			
• Тревога	1,70±0,19	0,10±0,01	<0,01
• Астения	0,23±0,02	0,10±0,01	<0,01
ДИСТИМИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО			
• Тревога	1,22±0,11	0,10±0,01	<0,01
• Тревога + Апатия	0,21±0,02	0,10±0,01	<0,05

Примечания: р – достоверность внутригрупповых различий (t-критерий Стьюдента).

0,1±0,01 нг/мл в контрольной группе до 1,70±0,19 нг/мл с достоверной разницей $p < 0,01$ у пациентов с тревожной симптоматикой депрессивного эпизода. Также была обнаружена достоверная разница между средними значениями гормона роста в различных подгруппах основной группы.

Данное наблюдение позволило сопоставить базальное значение уровня гормона роста при различных вариантах непсихотических депрессивных расстройств в зависимости от ведущей клинической симптоматики. Наиболее высокие средние значения базального гормона роста 1,70±0,19 нг/мл наблюдались при депрессивном эпизоде с доминированием симптомов тревоги. При этом отчетливо прослеживалась взаимосвязь между уровнем базального значения эндогенного гормона роста и степенью выраженности тревожной симптоматики. Симптомы депрессии соответствовали легкому и умеренному депрессивному эпизоду, от 7 до 16 баллов.

В то же время по данным литературы показатели депрессии для дистимических расстройств по шкале Гамильтона варьируют от 18 до 21 балла, что соответствует уровню тяжелого депрессивного эпизода. Несоответствие результатов настоящего исследования данным литературы объяснялось тем, что высокие баллы депрессий наблюдались у небольшого числа больных дистимией, у 8 из 42 пациентов (19%). У остальных больных (81%) выявлялись либо инициальные проявления дистимии в

рамках затяжной невротической депрессии на фоне одновременного воздействия нескольких психических вредностей (длительная болезнь супруги, напряженный график работы и т.д.), либо как этап исхода дистимии по Е.В.Коллюцкой (3).

Достоверность различий была установлена между средним уровнем значений секреции гормона роста в базальном условии и средним баллом психической и соматической тревоги (табл. 3).

Максимальные значения гипофизарного гормона роста в ответ на стимуляцию инсулином при депрессивном эпизоде могли объясняться исходно высоким базальным значением эндогенного гормона роста в сочетании с тревожной симптоматикой. Таким образом, при тревожной депрессии разница между средним исходным значением гормона роста и его последующим пиком составила 23,8 нг/мл ($p < 0,05$). Вместе с тем, при астенической депрессии, несмотря на то, что уровень тревоги был невысокий, разница гормона между его базальным значением и на 60 минуте исследования составляла 18,81 нг/мл ($p > 0,05$) (рис. 1.).

При дистимическом расстройстве эта разница находилась в обратной зависимости от степени выраженности тревоги. Так, в случае хронической тревожной депрессии, где ведущим аффектом была тревога, разница между средним базальным значением гормона роста и его пиком на 60-ой минуте составляла 2,59 нг/мл ($p < 0,01$). Это было самое низкое значение (рис. 2).

При депрессивном расстройстве личности, где ведущим аффектом была тревога в сочетании с апатией, разница между базальным значением и его пиком составляла 8,82 нг/мл ($p < 0,01$). Таким образом, выявленная ранее корреляционная взаимосвязь между средним значением базального уровня гормона роста и наличием тревожной симптоматики не выявлялась во время проведения ИТТ. Вместе с тем, при астении у больных с депрессивным эпизодом и у больных с депрессивным расстройством личности, несмотря на схожие значения уровня тревожной симптоматики и наличие выраженных проявлений астении или апатии, средний уровень значений базального гормона роста составлял 0,23±0,02 и 0,22±0,11 нг/мл соответственно. При этом, средние значения гормона роста на 60 минуте в этих подгруппах резко отличались друг от дру-

Таблица 3

Среднее значение уровня секреции гормона роста в базальном условии и средние баллы психической и соматической тревоги

Группы Аффект	Среднее значение базального уровня гормона роста, нг/мл	Средний балл симптомов тревоги по HARS			
		Психическая тревога		Соматическая тревога	
		г	г	г	г
ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД					
• Тревога	1,70±0,19	13,1**	0,59	11,1*	0,32
• Астения	0,23±0,02	8,2**	0,48	8,4*	0,28
ДИСТИМИЯ					
• Тревога	1,22±0,11	9,9**	0,56	7,0*	0,34
• Тревога + Апатия	0,21±0,01	8,7**	0,44	9,1*	0,26

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ достоверность внутригрупповых различий; г – коэффициент корреляции по Пирсону.

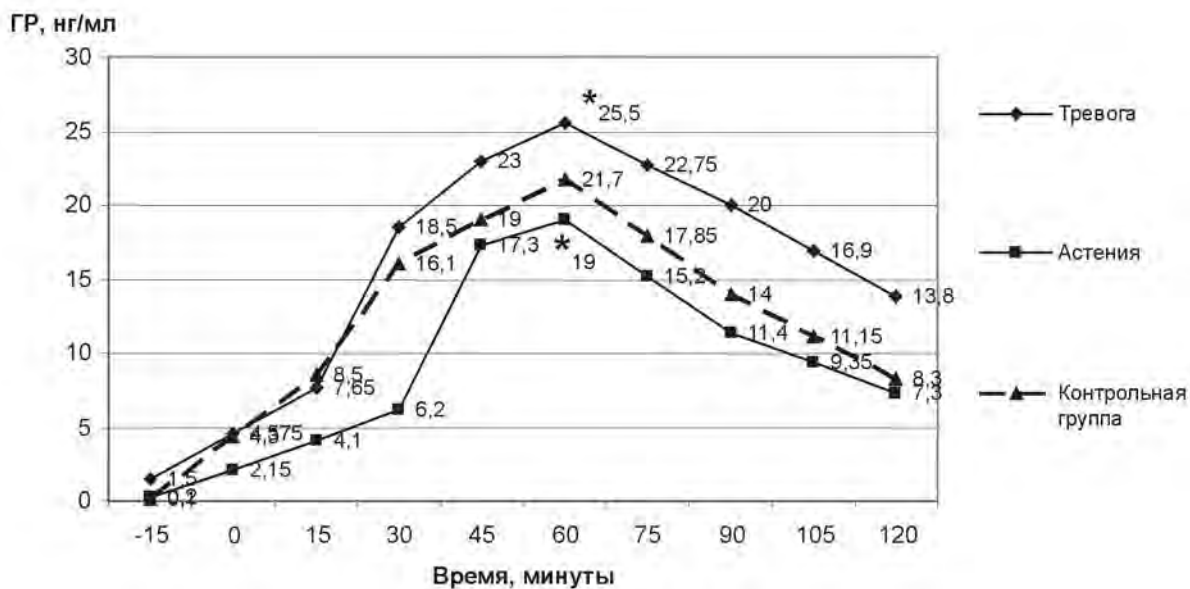


Рис. 1. Динамика среднего значения гормона роста у пациентов с депрессивным эпизодом

Примечания: * – $p < 0,05$ достоверность различий пиков секреции ГР между больными с тревогой и контрольной группой, а также между астенией и контрольной группой.

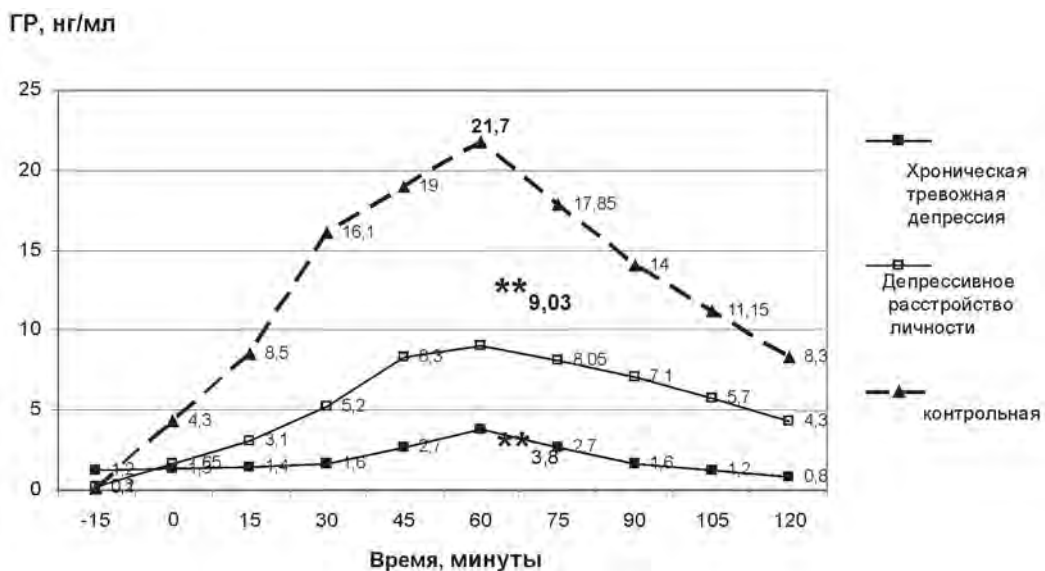


Рис. 2. Динамика среднего значения ГР у пациентов с дистимическими расстройствами

га. Так, если при астении у больных с депрессивным эпизодом средний уровень гормона роста на 60 минуте повысился на 18,81 нг/мл ($p > 0,01$), то при депрессивном расстройстве личности, где ведущим аффектом была тревога в сочетании с астенией, уровень гормона повысился всего лишь на 8,82 нг/мл ($p > 0,01$) от его базального значения.

Характерно, что при дистимическом расстройстве у ряда больных уровень гормона роста после стимуляции инсулином не превышал 5 нг/мл. При этом, чем дольше в анамнезе обследованных лиц была склонность к снижению настроения, тем меньше была разница между средним базальным значением гормона роста и его пиком на 60 минуте ИТТ. По-видимому, длительностью заболевания можно было объяснить эту разницу у больных с различными вариантами дистимического расстройства. Так, у боль-

ных хронической тревожной депрессией с ведущим тревожным аффектом, у которых длительность заболевания в среднем составляла $16,5 \pm 2,8$ лет, то есть первые симптомы болезни прослеживались еще в пубертатном периоде, разница между средним значением гормона роста в базальном условии и его средним значением на 60 минуте после введения инсулина составляла $2,59 \pm 0,3$ нг/мл. Это было самое низкое значение разницы гормона роста между его базальным значением до начала проведения исследования и его пиком 60-минуте ИТТ. Отдаленное исследование пациентов с дистимическими расстройствами позволяет сделать еще один вывод о том, что чем меньше длительность заболевания, как в случае с депрессивными расстройствами личности, где ведущим аффектом являлась тревога в сочетании с астенией, тем больше разница между

Соотношение разницы средних значений гормона роста в базальном условии и на 60 минуте с длительностью депрессивного расстройства

Группы	Разница среднего значение ГР (нг/мл)	Средняя длительность депрессии	Корреляция r
ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД			
• Тревога	23,80±2,4	7,9±0,8 мес.**	0,39
• Астения	18,81±2,0	12,6±1,5 мес.*	0,31
ДИСТИМИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО			
• Тревога	2,59±0,3	16,5±2,8 лет**	0,59
• Тревога + Апатия	8,82±0,1	3,5±0,6 лет*	0,44

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; r – коэффициент корреляции по Пирсону.

базальным значением гормона роста и его пиком на 60 минуте. По-видимому, длительность непсихотического депрессивного расстройства отражается на характере секреции гормона роста. В таком случае эти показатели при дистимическом расстройстве с длительным течением заболевания могут указывать на неблагоприятный прогноз течения депрессивного расстройства. Таким образом, данное исследование позволило установить особенности секреции гормона роста при непсихотических депрессивных расстройствах в зависимости от ведущего аффекта и длительности заболевания. Был апробирован инсулинотолерантный тест как клинико-диагностический метод изучения гуморальных аспектов аффективных расстройств на группе больных с различными формами непсихотических депрессивных расстройств; он может быть рекомендован как метод изучения нейрофизиологических аспектов патогенеза непсихотических депрессивных расстройств. Анализ динамики секреции гормона роста во время проведения ИТТ имеет также большое диагностическое значение для определения прогноза течения заболевания. Так, чем меньше пик гормона роста на 60 минуте (менее 5 нг/мл), тем хуже прогноз течения заболевания.

Выводы

1. Установлено, что средние значения эндогенного гормона роста в базальных условиях у пациентов с аффективными расстройствами и у здоровых добровольцев находятся в границах физиологической нормы, вместе с тем зависят от тревожного аффекта. Так, чем больше степень выраженности тревоги, тем выше базальное значение гормона роста и наоборот, чем сильнее выраженность астении, тем ниже базальное значение гормона роста.

2. Характер динамики секреции эндогенного гормона роста во время проведения ИТТ зависит от длительности течения депрессивного расстройства: чем меньше разница между базальным уровнем гормона роста и его максимальным значением на 60-й минуте ИТТ, тем длительнее депрессивное расстройство и тем неблагоприятнее прогноз.

3. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования инсулинотолерантного теста как клинико-диагностического метода для изучения нейрофизиологических аспектов секреции гормона роста пациентов с различными вариантами депрессий непсихотического уровня.

ЛИТЕРАТУРА

- Белкин А.И. Гормоны и бессознательное (информационная роль гормонов, установка личности и ситуация) // Психоналитический вестник. – 2001. – № 9. – С. 1–27.
- Бельтикова К.В., Кочетков Я.А., Горобец Л.Н. К вопросу о состоянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей при депрессивных расстройствах // Материалы Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора А.И.Белкина. – М., 2004. – С. 18–23.
- Колоцкая Е.В. Дистимические депрессии (психопатология, типологическая дифференциация, терапия). – Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1994.
- Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и соавт. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний: Учебно-методическое пособие. – М.–Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2005. – 104 с.
- Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия. – СПб.: ООО Изд-во «Речь», 2002. – 402 с.
- Ткачук В.А. (ред.) Клиническая биохимия. 2-ое изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.
- Gaab J., Engert V., Heitz V. et al. Associations between neuroendocrine responses to the Insulin Tolerance Test and patient characteristics in chronic fatigue syndrome // J. Psychosom. Res. – 2004. – Vol. 56, N 4. – P. 419–424.
- Mahajan T., Crown A., Checkley S. et al. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 151, N 3. – P. 325–332.
- McMillan C.V., Bradley C., Gibney J. et al. Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2003. – Vol. 59, N 4. – P. 467–475.
- Weber-Hamann B., Kopf D., Lederbogen F. et al. Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients // Neuroendocrinology. – 2005. – Vol. 81, N 3. – P. 200–204.

PRODUCTION OF GROWTH HORMONE IN MEN WITH NON-PSYCHOTIC DEPRESSIVE DISORDERS

L. N. Gorobets, M. V. Koryakin, V. A. Mourashov

The authors demonstrate the role of the insulin-tolerance test as a clinical-diagnostic method for investigation of humoral aspects of affective disorders. In the course of investigation, they have established a direct correlation between the level of the pituitary growth hormone under basal conditions and the severity of anxiety. A negative correlation is found between the levels of

endogenous growth hormone under basal conditions and the severity of asthenia. Another correlation has been established between production of growth hormone as a response to insulin stimulation and the duration of depressive disorder. The authors offer a hypothesis about specific psychotropic effect of the growth hormone on motor activities of man.