

# ЦИРКАДИАНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ДЕПРЕССИЯХ

С.И. Андрушкявичус

*Республиканская Вильнюсская психиатрическая больница,  
Вильнюс, Литва*

В современной психиатрии существует множество опирающихся на результаты мультидисциплинарных исследований классификаций депрессий. В основе одной из них лежит концепция модальности аффекта (1,2,3,4). В зависимости от типа доминирующего аффекта авторы выделяют меланхолическую, тревожную, апатическую и недифференцированную депрессии. Согласно современным представлениям о нейрофизиологических механизмах патогенеза аффективных расстройств, в их развитии большую роль играют гипоталамо-лимбические структуры мозга. Отделы переднего гипоталамуса (прежде всего, супрахиазмальное ядро), входящие в парасимпатическую часть автономной нервной системы и тесно связанные с серотонинергическими ядрами ствола мозга, являются также и морфофункциональной основой регуляции биоритмов (6). Общеизвестно, что хронобиологические механизмы, прежде всего, процессы, происходящие на уровне взаимодействия циркадианных ритмов и цикла сна-бодрствования, играют немаловажную роль в патогенезе депрессий (5, 7, 8, 12, 13). В связи с этим определенным интерес представляет анализ показателей циркадианной ритмики в дифференцированном соотношении с типом депрессии в терапевтической их динамике.

Косвенно оценить функцию гипоталамических структур позволяет изучение показателей деятельности вегетативной нервной системы, в частности - автономной регуляции сердечно-сосудистой системы. В этом отношении достаточно информативным методом исследования является спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (11). Выделяют три главных диапазона: особо низкочастотный – VLF (very low frequency), низкочастотный – LF (low frequency) и высокочастотный – HF (high frequency). Физиологическое объяснение составляющих VLF-диапазона отсутствует. Эфферентная вагусная активность создает основной вклад в высокочастотную (HF) область спектра. Более противоречива интерпретация LF-диапазона, который одни авторы рассматривают как маркер симпатической активности (особенно при использовании

нормализованных единиц – п.и.), а другие – как параметр, включающий и симпатические и вагусные влияния. **Цель** данной работы – сравнительное исследование суточной динамики параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма при психофармакотерапии депрессий различных типов.

## Материал и методы исследования

Методом случайной выборки обследовано 56 пациентов (28 мужчин и 28 женщин). Средний возраст  $46.9 \pm 1.4$  года. Всем в соответствии с критериями ICD-10 диагностирована депрессия (F 31.3-31.4, F 32.0-32.2, F 33.0-33.2, F 34). Основной терапевтический курс определялся циталопрамом (20–60 мг в сутки) либо миртазапином (30–45 мг в сутки). В зависимости от типа доминирующего аффекта были выделены 3 группы. Первая – меланхолические (тоскливые и тревожно-тоскливые) депрессии – 29 пациентов, вторая – тревожные депрессии – 14 пациентов, третья – апатические депрессии – 13 пациентов. Тяжесть депрессии оценивалась по Шкале депрессии Hamilton (10), уровень тревоги – по Шкале тревоги Hamilton (9). Изначальная характеристика групп представлена в табл.1. Для оценки вариабельности сердечного ритма использовался спектральный анализ (определялась мощность спектра в нормализованных единицах в LF- и HF-диапазонах). Обследование проводилось 4 раза в сутки (в 1, 7, 13, 19 часов) при поступлении больных в стационар, в конце первой недели терапии, в конце третьей недели и при выписке. Степень фазового сдвига исследуемых показателей на суточной кривой, и соответственно, глубина хронобиологических нарушений в группах определялась при помощи сравнения величин отношения параметров: 7.00/13.00, 13.00/19.00, 7.00/19.00, 19.00/1.00, 7.00/1.00. Контрольную группу составили 15 психически здоровых лиц (средний возраст  $44.9 \pm 2.4$  года). Во избежание сезонных артефактов представители данной группы обследовались каждый сезон (в январе, апреле, июле, октябре), а затем уже выводились средние показате-

## Групповая характеристика

|   | 1 группа<br>меланхолические<br>депрессии | 2 группа<br>тревожные депрессии | 3 группа<br>апатические депрессии |
|---|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| N   | 29                                       | 14                              | 13                                |
| Тяжесть депрессии по HAMD-17                                | 30,6±1,2                                 | 32,1±1,1*                       | 27,9±1,8*                         |
| Уровень тревоги по HAMA                                     | 26,2±1,2***                              | 30,7±0,8***                     | 18,5±0,9***                       |
| Пол: женщины  | 20                                       | 5                               | 3                                 |
| мужчины   | 9  | 9                               | 10                                |
| Возраст(годы)   | 44,4±2,2                                 | 49,1±1,8                        | 50,0±3,3                          |
| Диагноз: биполярное аффективное расстройство                | 15                                       | 5                               | 7                                 |
| депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство | 14                                       | 9                               | 6                                 |
| Длительность заболевания (годы)                             | 8,7±1,3                                  | 7,4±1,6                         | 8,5±2,5                           |
| № эпизода   | 4,1±0,6                                  | 5,3±1,2                         | 4,2±0,7                           |
| Сезон поступления: осень-зима                               | 17                                       | 9                               | 9                                 |
| весна-лето  | 12                                       | 5                               | 4                                 |
| Антидепрессант : миртазапин                                 | 15                                       | 4                               | 8                                 |
| циталопрам  | 14                                       | 10                              | 5                                 |
| Длительность госпитализации (сутки)                         | 35,5±4,4                                 | 45,8±4,9                        | 48,0±6,0                          |

\*p&lt;0,05

\*\*\*p&lt;0,001

ли (табл. 2). С целью определения суточной кривой изменений параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (LF - и HF- диапазонов) в июле контрольная группа обследовалась в 1.00, 4.00, 7.00, 9.00, 11.00, 13.00, 15.00, 16.00, 17.00, 19.00 (рис. 1).

Результаты исследования обрабатывались при помощи компьютерной статистической программы SPSS 11.0. Статистическая обработка данных включала : вычисление t-критерия Стьюдента при парных сравнениях изучаемых показателей; применение критерия  $\chi^2$  для сопоставления ранжированных параметров.

## Результаты

Во всех трех группах при оценке суммарного балла Шкалы депрессии Hamilton (HAMD-17) депрессии определялись как тяжелые; статистически значимые различия выявлялись между 2-й и 3-й группами (p<0,05). Помимо этого группы различались и по уровню тревоги (p<0,001), более выраженной во 2-й, менее – в 1-й и наименее выраженной в 3-й группе. На начальном этапе исследования во всех 3 группах наблюдалась десинхронизация циркадианных ритмов исследуемых показателей и цикла сна-бодрствования, что проявлялось в смещении фаз в сторону более ранних часов суток (рис. 2, табл. 3, 4). Полученные данные свидетельствуют об ослаблении мощности спектра в дневные часы и

Таблица 2

Параметры мощности спектра контрольной группы  
(нормиров. единицы)

|          | 7.00<br>M±m | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m |
|----------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| LF(n=15) | 49,61±2,52  | 52,30±2,52   | 49,63±2,53   | 47,82±2,52  |
| HF(n=15) | 43,00±2,31  | 40,82±2,40   | 42,43±2,41   | 44,31±2,41  |

LF(n.u.)

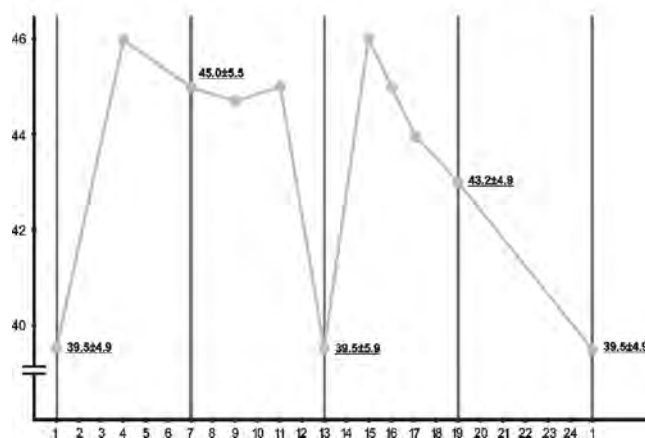
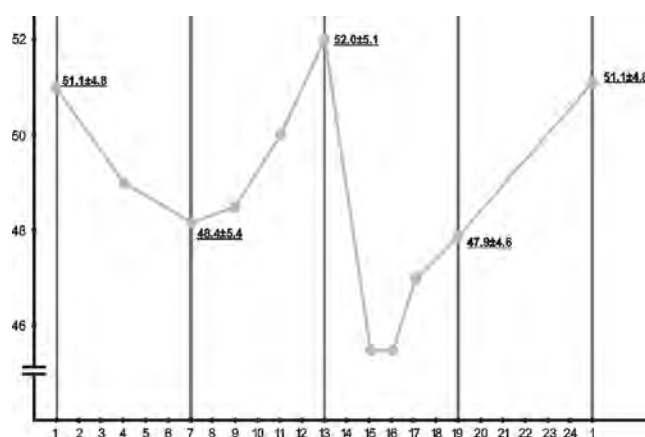


Рис. 1. Суточная динамика параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (LF- и HF-диапазонов) в контрольной группе (июль)

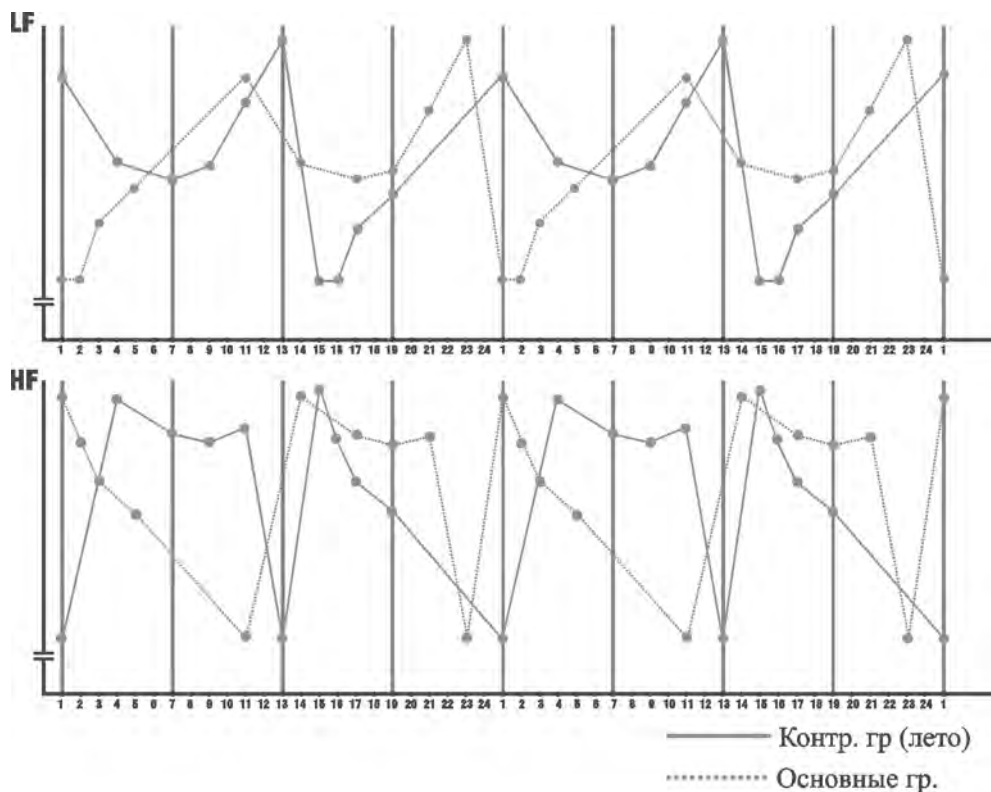


Рис. 2. Усредненное положение суточной кривой изменения параметров спектрального анализа variability сердечного ритма на начальном этапе

усилении в ночные в диапазоне LF, ослаблении спектральной мощности на протяжении всех суток в диапазоне HF в 1-й группе. Во 2-й группе наблюдалось усиление мощности спектра как в дневные, так и в ночные часы, в диапазоне LF и соответствующее ослабление в HF-диапазоне. Для 3-й группы было характерно ослабление спектральной мощности на протяжении всех суток, более выраженное в дневные часы, как в диапазоне LF, так и в диапазоне HF (за исключением 13-тичасовых данных). Фазовый сдвиг исследуемых ритмов в направлении

ранних часов суток по данным параметров как LF-, так и HF-диапазона, в утренние и дневные часы был более выраженным во 2-й группе, в ночные – в 1-й. В 3-й группе он был наименее выраженным на протяжении всех суток.

К концу 1-й недели терапии наблюдалась редукция суммарного балла HAMD-17, более значительная в 1-й группе и менее выраженная в 3-й. Различия между 1-й и 2-й группами были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). Группы по-прежнему отличались и по уровню тревоги (1-я–2-я группы –  $p < 0,05$ ; 2-я–3-я группы –  $p < 0,01$ ). Для 3-й группы было характерно увеличение отрицательного фазового сдвига на протяжении всех суток. В 1-й группе эта тенденция прослеживалась в утренние и дневные часы, во 2-й – в утренние, вечерние и ночные. Вместе с тем, в 1-й группе в вечерние и ночные, а во 2-й – в дневные часы уже проявлялись признаки ресинхронизации (рис. 2, табл. 5, 6).

К концу 3-й недели происходила заметная редукция депрессивной симптоматики, снижение уровня

Таблица 3  
Параметры мощности спектра в диапазоне LF до начала курса терапии (п.у.)

|            | 7.00<br>M±m | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m |
|------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| 1гр.(n=29) | 49,69±3,51* | 44,45±4,36*  | 45,86±3,30   | 55,31±4,20* |
| 2гр.(n=14) | 60,43±3,66* | 59,14±5,39** | 56,86±5,69*  | 55,07±7,19  |
| 3гр.(n=13) | 47,77±7,48  | 34,62±6,93*  | 35,46±6,71*  | 41,38±5,28* |

\* $p < 0,05$

Таблица 4  
Параметры мощности спектра в диапазоне HF до начала курса терапии(п.у.)

|            | 7.00<br>M±m | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m |
|------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| 1гр.(n=29) | 37,34±3,35  | 39,21±3,29   | 42,21±2,85*  | 32,10±2,90  |
| 2гр.(n=14) | 34,86±4,38  | 33,00±5,13   | 31,86±4,19*  | 32,57±4,74  |
| 3гр.(n=13) | 30,38±3,57  | 43,31±6,50   | 36,54±3,50   | 40,92±5,30  |

\* $p < 0,05$

Таблица 5  
Параметры мощности спектра в диапазоне LF после 1 недели терапии (п.у.)

|            | 7.00<br>M±m  | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m |
|------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| 1гр.(n=29) | 49,07±4,47*  | 49,66±4,49   | 47,62±4,34*  | 52,41±3,31* |
| 2гр.(n=14) | 46,43±5,81*  | 50,71±5,35   | 61,64±5,32*  | 64,50±5,03* |
| 3гр.(n=13) | 67,62±4,07** | 56,08±5,50   | 50,54±3,98   | 59,62±6,04  |

\* $p < 0,05$

Таблица 6

Параметры мощности спектра в диапазоне HF после 1 недели терапии (п.у.)

|            | 7.00<br>M±m  | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m |
|------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| 1гр.(n=29) | 40,55±3,71*  | 38,41±3,25   | 40,93±3,57   | 36,24±2,64  |
| 2гр.(n=14) | 42,43±4,97*  | 36,14±4,04   | 31,36±4,84   | 29,64±4,76  |
| 3гр.(n=13) | 27,00±3,93** | 34,23±4,53   | 37,54±2,92   | 32,54±5,40  |

\*p&lt;0,05

тревоги. Группы уже статистически не отличались по суммарному баллу HAMD – 17 и Шкалы тревоги Hamilton (HAMA). Происходила неполная ресинхронизация исследуемых ритмов и цикла сна-бод-рствования. Отрицательный фазовый сдвиг сохранялся, более выраженный в 3-й группе, затем – во 2-й и в 1-й (рис. 3, табл. 7,8).

При выписке из стационара наблюдалась редукция депрессивной симптоматики, уменьшение уровня тревоги, менее выраженные в 3-й группе (табл. 11, 12). Отрицательный фазовый сдвиг был более выражен в 3-й группе, затем – во 2-й и 1-й группе (рис. 3, табл. 9,10). Параметры мощности спектра в

Таблица 7

Параметры мощности спектра в диапазоне LF после 3 недели терапии (п.у.)

|            | 7.00<br>M±m  | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m  |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1гр.(n=29) | 41,40±4,17** | 46,44±4,73*  | 44,60±4,53   | 44,84±4,28*  |
| 2гр.(n=14) | 60,29±5,88*  | 64,00±4,47** | 53,86±5,25   | 64,36±5,01** |
| 3гр.(n=13) | 53,92±3,26*  | 45,00±5,51*  | 46,17±4,55   | 45,67±5,88*  |

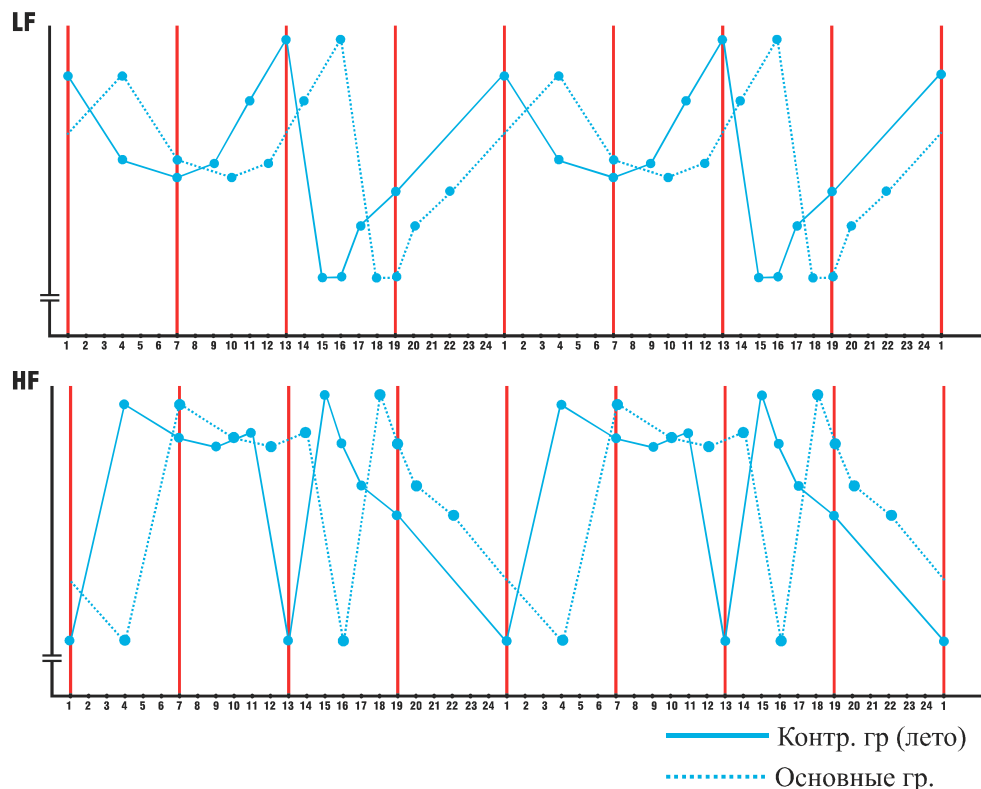


Рис. 3. Усредненное положение суточной кривой изменения параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма к концу 3-й недели

Таблица 8

Параметры мощности спектра в диапазоне HF после 3 недели терапии (п.у.)

|            | 7.00<br>M±m | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m  |
|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 1гр.(n=29) | 40,24±2,85  | 39,68±3,84*  | 40,52±3,79   | 40,72±3,36*  |
| 2гр.(n=14) | 33,07±4,82  | 27,36±4,11** | 36,57±4,29   | 29,93±4,21** |
| 3гр.(n=13) | 37,42±3,58  | 37,63±3,02*  | 37,42±2,43   | 48,00±6,43*  |

\*p&lt;0,05

LF-диапазоне свидетельствовали об ее ослаблении в утренние, дневные часы и усилении в ночные в 1-й группе; усилении на протяжении всех суток во 2-й; ослаблении в дневные, ночные и усиления в утренние часы в 3-й группе. В диапазоне HF спектральная мощность была снижена на всем протяжении суток во всех трех группах, за исключением ночных часов в 3-й группе.

### Выводы

Для тревожных депрессий характерны: относительно более высокий уровень симпатикотонии и более выраженные, по сравнению с двумя другими группами, циркадианные хронобиологические нарушения (за исключением ночных часов). Более значительное смещение фаз в ночное время происходило при меланхолических депрессиях. Апатические депрессии характеризовались ослаблением вегетативного реагирования, меньшей выраженностью циркадианных нарушений. Тенденция к ресинхронизации в ночное время, характерная для тревожных депрессий, может быть обусловлена

Таблица 9

**Параметры мощности спектра в диапазоне LF при выписке (п.у.)**

|            | 7.00<br>M±m  | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m  |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1гр.(n=29) | 44,03±4,12** | 49,59±3,04*  | 42,76±4,08   | 50,93±3,60*  |
| 2гр.(n=14) | 63,29±6,33*  | 60,07±4,22** | 53,79±6,89   | 65,93±3,94** |
| 3гр.(n=13) | 66,85±3,94*  | 49,38±3,11*  | 41,08±5,09   | 44,31±4,93*  |

Таблица 10

**Параметры мощности спектра в диапазоне HF при выписке (п.у.)**

|            | 7.00<br>M±m  | 13.00<br>M±m | 19.00<br>M±m | 1.00<br>M±m  |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1гр.(n=29) | 38,52±2,59** | 39,24±3,21   | 39,93±3,02   | 35,76±2,84** |
| 2гр.(n=14) | 26,71±4,22*  | 31,00±3,66   | 32,79±3,56   | 27,07±3,17** |
| 3гр.(n=13) | 25,92±2,81*  | 38,23±2,77   | 40,15±3,41   | 46,62±4,19** |

\*p&lt; 0,05

Таблица 11

**Изменение суммарного балла HAMD – 17**

|            | Поступление | 1-я неделя | 3-я неделя | Выписка  |
|------------|-------------|------------|------------|----------|
| 1-я группа | 30,6±1,2    | 17,3±1,5*  | 11,0±1,4   | 6,9±1,2  |
| 2-я группа | 32,1±1,1*   | 22,4±1,7*  | 12,6±1,9   | 7,1±1,0  |
| 3-я группа | 27,9±1,8*   | 21,7±2,0   | 13,3±2,4   | 11,0±2,5 |

Таблица 12

**Изменение суммарного балла НАМА**

|            | Поступление | 1-я неделя  | 3-я неделя | Выписка |
|------------|-------------|-------------|------------|---------|
| 1-я группа | 26,2±1,2*** | 15,4±1,6*   | 9,2±1,5    | 6,5±1,2 |
| 2-я группа | 30,7±0,8*** | 20,6±1,8*** | 10,8±1,7   | 6,4±0,9 |
| 3-я группа | 18,5±0,9*** | 14,8±1,3**  | 10,5±1,4   | 7,5±1,5 |

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01; \*\*\*p&lt;0,001

## ЛИТЕРАТУРА

- Вертоградова О.П., и др. Психопатологическая структура тяжелых эндогенных депрессий. Ж. неврологии и психиатрии, 1978, в. 12, 1830–1835.
- Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессии. Депрессия (психопатология, патогенез). Под ред. О.П. Вертоградовой. М 1980; 9–15.
- Волошин В.М. Различные типы депрессивной триады и их диагностическое значение. Депрессия (психопатология, патогенез). Под ред. О.П. Вертоградовой. М 1980; 40–46.
- Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Депрессия и коморбидные расстройства. М 1997; 80–98.
- Aschoff J. Disorders of the circadian system as discussed in psychiatric research. In T. Wehr and FK Goodwin (Eds.), *Circadian Rhythms in Psychiatry*. The Boxwood Press 1983, 33–39.
- Gellhorn E, Looftbourrow GN. Emotions and emotional disorders. New York, Evanston and London 1963, 52–70.
- Goodwin FK, Wirz-Justice A, Wehr T. Evidence that the pathophysiology of depression and the mechanism of action of

ресинхронизирующим действием мелатонина. Как известно, основной афферентный контроль за эпифизарными секреторными процессами осуществляется симпатической нервной системой. В связи с усилением симпатикотонии происходит повышение концентрации мелатонина в ночные часы.

В течение первой недели терапии в группе апатических депрессий наблюдалось некоторое усиление циркадианных хронобиологических нарушений. Данную реакцию человеческого организма в ответ на активное терапевтическое вмешательство, по-видимому, отчасти следует расценивать как неспецифическую защитную реакцию адаптации, суть которой в замедлении суточного ритма. В группе меланхолических депрессий эта тенденция прослеживалась в утренние и дневные часы, в группе тревожных депрессий – в утренние, вечерние и ночные. В остальное время данные группы уже характеризовались признаками ресинхронизации.

В процессе положительной терапевтической динамики наблюдалась ресинхронизация циркадианных ритмов и цикла сна-бодрствования. Ресинхронизация быстрее и полнее происходила в группе меланхолических депрессий, затем – тревожных и апатических. Во всех группах наблюдалось уменьшение парасимпатических влияний на миокард.

Указанные изменения циркадианной ритмики в процессе терапии имели некоторые различия на отдельных этапах при применении разных антидепрессантов (что может служить предметом следующего сообщения), однако не являлись определяющими в отличие от типологической принадлежности депрессии.

antidepressant drugs involve alterations in circadian rhythms. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 31: 1–11.

8. Hallberg F. Physiological considerations underlying rhythmicity with special reference to emotional illness. In: de Ajuriaguerra JG, ed. *Cycles biologique et psychiatric*. Paris, Geneve & Masson 1968.

9. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 1959. Vol 32, 50–55.

10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neural Neurosurg. Psychiatry*, 1960, N 23, 56–62.

11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J*, 1996, Vol 17, 354–381.

12. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press; 1995: 999–1017.

13. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2003, Vol 5, N 4 : 315–325.

## CIRCADIAN CHANGES OF VEGETATIVE PARAMETERS IN DEPRESSION

### S.I. Androushkyavichus

The author investigated the variability of heart rate in 68 patients with depression (F 31.3-31.4; F 32.0-32.2; F 33.0-33.2 according to ICD-10 criteria). The investigation was performed in the hospital - four times during 24 hours (specifically, at 1, 7, 13 and 19 hours) – before treatment with antidepressants, at the end of week 1, at the end of week 3 and on discharge from the hospital. Patients' mean age was 46.1±1.4 years. Patients were treated with citalopram or mirtazapine. Control group consisted of 15 mentally healthy volunteers, their mean age 44.9±2.4 years. Variability of heart rate was evaluated with the help of spectral ECG.

Results: Before treatment, in the patient group the circadian rhythm of the investigated parameters was desynchronized, as well as their sleep-vigilance rhythm, which manifested in the shift of phases to earlier hours. By the end of week 1 of pharmacological treatment, this negative shift increased, and by the end of week 3 the parameters investigated and sleep-vigilance cycle partially resynchronized. During discharge, this shift towards early hours of the day was present partially in respondents and completely in nonresponders. These changes happened to be independent of the medication used.