

УДК 616.895.4-092 : 612.017.1.018

*С.Н. Миненко***РОЛЬ АУТОИМУННОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ГЕНЕЗЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ЗАТЯЖНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины

Ключевые слова: стресс, затяжные депрессии, аутоиммунная инсулинорезистентность, иммунокоррекция

Затяжное течение депрессивных состояний как правило сопровождается терапевтической резистентностью, механизм возникновения которой до сих пор остается не изученным. Это связано с нерешенными вопросами в плане патогенеза депрессивных расстройств, которые в силу биологических законов на определенных этапах заболевания приобретают склонность к затяжному течению.

В настоящее время появились публикации о влиянии аутоиммунных процессов на развитие терапевтической резистентности у больных депрессивными состояниями [1,2,3]. Рассматривая процесс аутоиммунизации при депрессиях с позиций начальных нарушений на митохондриальном (антигенном) уровне, мы пришли к заключению о возможном участии пируватдегидрогеназной системы митохондрий лейкоцитов в генезе терапевтической резистентности [4,5,6,7,10].

Поэтому приобретает актуальность применение при затяжных депрессивных состояниях препаратов, которые имеют свойство влиять на пируватдегидрогеназную систему митохондрий и тем самым снижать терапевтическую резистентность.

К препаратам метаболического действия относят фенибут, депакин, ноотропил и др., которые нормализуют энергетический обмен в митохондриях [8,9]. Известно, что вышеперечис-

ленные препараты, влияющие на ГАМК-эргические системы, обладают стресс-протективным и одновременно антигипоксическим действием, - которое проявляется в модуляции пируватдегидрогеназной системы митохондрий [9].

Целью нашей работы явилось изучение степени пируватдегидрогеназной недостаточности системы митохондрий лейкоцитов у больных затяжными депрессивными состояниями и ее возможной коррекции для преодоления терапевтической резистентности.

Работу выполняли в два этапа. Первый этап — определяли показатели ПДГ-системы митохондрий у больных затяжными депрессивными состояниями с резистентностью к медикаментозному лечению (во внимание брались как синдромологическая характеристика, так и нозологическая принадлежность депрессивного состояния). Второй этап — применение фенибута, депакина и ноотропила в качестве корректоров ПДГ-системы митохондрий в комбинации с другими психотропными препаратами (транквилизаторы, нейролептики).

Функциональную активность ПДГ-системы митохондрий лейкоцитов оценивали до начала, в процессе лечения и на выходе из депрессии. Полученные показатели активности ПДГ-системы (ПДГ-активность лейкоцитов) сравнивали с показателями контрольной группы.

**Материал и методы исследования**

Всего было обследовано 140 больных затяжными депрессивными состояниями, из них 99 женщин и 41 мужчина, в возрасте от 16 до 48 лет. Давность заболевания составляла от 2 до 10 лет.

Общая характеристика больных, которым назначали фенибут, депакин и ноотропил приведена в таблице 1.

Для повышения достоверности при оценке коррекции ПДГ-системы митохондрий пре-

паратами метаболического действия (фенибут, депакин, ноотропил) больных группировали с учетом нозологической и синдромологической характеристик. Степень тяжести депрессивной симптоматики в отдельных синдромологических подгруппах была приблизительно одинаковой (средние величины по шкале Гамильтона были выше 28 баллов, в среднем —  $33,4 \pm 0,34$  бала).

Общая характеристика больных

Препараты	Фенибут		Депакин		Ноотропил	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Общее количество больных	55	100	45	100	40	100
<b>Пол</b>						
Мужской	16	29,1	13	28,9	12	30
Женский	39	70,9	32	71,1	28	70
<b>Диагноз</b>						
Реактивная депрессия	30	54,5	15	33,3	20	50
Рекуррентное депрессивное расстройство	15	27,3	10	22,3	10	25
Шизоаффективное расстройство	10	18,2	20	44,5	10	25
<b>Тип депрессий</b>						
Астеническая	34	61,8	13	28,9	12	30
Ипохондрическая	11	20	12	26,7	18	45
Меланхолическая	10	18,2	20	44,4	10	25

Как видно из табл. 1, наибольшим числом была представлена подгруппа больных затяжными ас-

тено-депрессивными состояниями (59 чел.), которым в 57,6% случаев назначали фенибут.

### Результаты исследования и их обсуждение

Следует отметить, что астено-депрессивная симптоматика сама по себе свидетельствовала о затяжном течении основного заболевания, что совпадало с выраженной терапевтической резистентностью на фоне лечения антидепрессантами более чем 6 недель.

Астеническая симптоматика отражала длительные стрессовые воздействия (в 80% случаев), которые на момент обследования утрачивали свою актуальность у больных с резидуально-органической недостаточностью после перенесенных нейроинфекции и черепно-мозговой травмы, а также постнатальных вредностей.

Оценивая корригирующее действие фенибута при затяжных астенических депрессивных состояниях, мы отдельно выделяли подгруппу с органической депрессией (15 чел.).

Клиническая картина астенической депрессии характеризовалась монотонной симптоматикой в виде вялости, апатии, чувства усталости, снижения витальных интересов, которые фактически вытесняли собственно аффект депрессии. В прогностическом отношении наиболее тяжелыми были астенические состояния при шизофрении (10,3%), в этих случаях присоединялись полиморфные ипохондрические, сенестопатические и вегето-сосудистые расстройства. При органической депрессии (38,5%) на фоне астении наблюдались разнообразные психосенсорные нарушения с явлениями парестезии, которые имели тенденцию к волнообразному те-

чению. Истериформные компоненты наблюдались только у личностей с истерическими чертами характера (40%).

Фенибут назначали в комбинации с антидепрессантами и нейролептиками, начиная с доз 0,25 — 0,75 г в сутки (в три приема). Положительная терапевтическая динамика наблюдалась у 49 из 55 больных (89%) спустя 2-3 недели после начала коррекции фенибутом. Значительный терапевтический эффект достигался у больных астеническими состояниями реактивного и циркулярного генеза, умеренный — у больных ипохондрической и меланхолической депрессиями, отсутствовал — у 6 больных с шизофренией и у 8 группы сравнения (органическая депрессия). В тех случаях, когда наступала редукция депрессивной психопатологической симптоматики, наиболее всего корригировались фенибутом показатели ПДГ-системы митохондрий (табл. 2, 3, 4).

В меньшей степени изменялись показатели ПДГ-системы митохондрий у больных с шизоаффективным расстройством (11%). У них клиническая картина была представлена полиморфной и сложной симптоматикой, депрессивные расстройства включали стойкие анестетические и деперсонализационные проявления, которые сопровождалась бредовыми идеями ипохондрического содержания.

Оценивая коррекцию ПДГ-системы митохондрий фенибутом, необходимо отметить эффек-

тивность фенибута при начальной степени аутоиммунной инсулинорезистентности (реактивные депрессии), а также при умеренной степени аутоиммунной инсулинорезистентности (ре-

куррентное депрессивное расстройство), отсутствие — при значительно выраженной степени аутоиммунной инсулинорезистентности у больных органической депрессией (табл.2)

Таблица 2.

**Эффективность фенибута на разных этапах пируватдегидрогеназной недостаточности в зависимости от степени аутоиммунной инсулинорезистентности**

Степень аутоиммунной инсулинорезистентности	Начальный уровень ПДГ-активности ммоль\л\час	Этапы пируватдегидрогеназной недостаточности	Эффективность в %		
			++	+	о
1. Начальная n=30 (реактивная депрессия)	21,3-24,0 22,8 ±0,12 P < 0,05	I	83,3	16,7	0
2. Умеренная n=15 (рекуррентное депрессивное расстройство)	17,5 – 18,9 18,1±0,11 P < 0,05	II	66,7	33,3	0
3. Выраженная n=10 (шизоаффективное расстройство)	15,3- 17,0 16,0± 0,18 P < 0,05	III	0	40	60
4. Резко выраженная n=15 (органическая депрессия)	12,6- 13,5 12,9±0,07 P < 0,05	IV	0	46,6	53,4

++ хороший эффект + умеренный эффект о - отсутствие эффекта

P — показатель достоверности результатов исследования, достоверность различий с показателями у здоровых

Таблица 2 наглядно иллюстрирует различные регистры пируватдегидрогеназной недостаточности (по показателям ПДГ-активности) в зависимости от генеза депрессивного состояния.

Отсутствие терапевтического эффекта фенибута при органической депрессии (последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекции) мы объяснили выраженными по степени аутоиммунными нарушениями, которые не поддавались митохондриальной коррекции.

В целом, фенибут проявлял наиболее выраженную эффективность в плане коррекции аутоиммунной инсулинорезистентности у больных астеническими депрессиями, а при ипохондрических и меланхолических состояниях шизофреничного генеза был не столь эффективным.

Анализируя особенности меланхолических депрессий в рамках депрессивно-параноидной шизофрении, следует отметить быстрое появление идей самоунижения и самообвинения, а также выраженность анестетических расстройств. Бредовые идеи носили не систематизированный острый

чувственный характер, их фабула менялась в зависимости от внешней обстановки. При дальнейшем течении заболевания усиливалась тоска, острый чувственный бред переходил в онейроидное помрачение сознания с фантастическим бредом депрессивного содержания, что требовало назначения больших доз нейролептиков.

В отличие от фенибута, депакин, который назначали в суточной дозе от 600 до 1200 мг (в два приема), спустя 2 недели вызывал редукцию меланхолической симптоматики (44,4%). У больных шизофренией (33,3%) на фоне коррекции депакинем не возникало приступов онейроидного помрачения сознания, что являлось надежным прогностическим фактором.

У 18 больных с меланхолической депрессией использовались максимальные суточные дозы препарата (1200 мг) в комбинации с нейролептиками и антидепрессантами. Начиная с 4-8 дня лечения больные отмечали внутреннее облегчение, успокоение, смягчение «чувства бесчувствия», выравнивание настроения, появление не-

которых интересов и активности. В последующие дни эффективность депакина становилась заметней, что коррелировало с повышением активности ПДГ-системы митохондрий. После стабилизации уровня достигнутого улучшения,

дозы психотропных препаратов уменьшали втрое. После выхода из депрессии больные (катамнез — 1,5 года) принимали депакин в дозе 300-600 мг в сутки, что давало возможность достичь стойкой и качественной ремиссии.

Таблица 3

**Сравнительная эффективность фенибута, депакина и ноотропила при коррекции ПДГ-системы митохондрий у больных с различными типами затяжных депрессивных состояний**  
**Астено-депрессивные состояния**

Препараты	Всего больных	Активность ПДГ-лейкоцитов ммоль/л\час			
		До начала лечения	Во время лечения	На выходе из депрессии	Контроль n = 30
Фенибут	34	15,3 - 24,0 19,8 ± 0,36 P < 0,05	15,1 - 29,5 22,1 ± 0,6 P < 0,05	16,5 - 34,0 25,4 ± 0,73 P < 0,05	24,9 - 30,7 27,6 ± 0,26 P < 0,05
Депакин	13	16,2 - 22,4 19,4 ± 0,54 P < 0,05	16,5 - 23,0 20,1 ± 0,56 P < 0,05	16,9 - 23,5 20,3 ± 0,57 P < 0,05	
Ноотропил	12	15,5 - 23,5 19,6 ± 0,74 P < 0,05	15,9 - 24,5 20,4 ± 0,79 P < 0,05	15,9 - 24,0 20,0 ± 0,75 P < 0,05	

P- показатель достоверности результатов исследования  
P < 0,05 по отношению к показателям фона ( до начала лечения) по Т-критерию Стьюдента для сопряжения рядов чисел

**Ипохондрические депрессии**

Препараты	Всего больных	Активность ПДГ-лейкоцитов ммоль/л\час			
		До начала лечения	Во время лечения	На выходе из депрессии	Контроль n = 30
Фенибут	11	16,6 - 22,8 19,6 ± 0,62 P < 0,05	16,0 - 23,8 19,7 ± 0,78 P < 0,05	16,8 - 24,2 20,4 ± 0,74 P < 0,05	24,9 - 30,7 27,6 ± 0,26 P < 0,05
Депакин	12	15,8 - 21,8 18,9 ± 0,55 P < 0,05	16,0 - 22,5 19,1 ± 0,60 P < 0,05	16,1 - 23,1 19,5 ± 0,65 P < 0,05	
Ноотропил	18	16,0 - 21,5 18,7 ± 0,37 P < 0,05	17,0 - 28,4 23,0 ± 0,76 P < 0,05	17,9 - 30,8 24,4 ± 0,86 P < 0,05	

**Меланхолические депрессии**

Препараты	Всего больных	Активность ПДГ-лейкоцитов ммоль/л\час			
		До начала лечения	Во время лечения	На выходе из депрессии	Контроль n = 30
Фенибут	10	15,9 - 23,2 19,6 ± 0,79 P < 0,05	16,0 - 24,0 20,0 ± 0,87 P < 0,05	15,8 - 24,8 20,2 ± 0,97 P < 0,05	24,9 - 30,7 27,6 ± 0,26 P < 0,05
Депакин	20	15,3 - 22,5 19,0 ± 0,44 P < 0,05	15,6 - 23,4 19,7 ± 0,48 P < 0,05	18,8 - 23,1 21,1 ± 0,26 P < 0,05	
Ноотропил	10	16,1 - 22,8 19,3 ± 0,72 P < 0,05	15,9 - 22,0 19,1 ± 0,66 P < 0,05	16,4 - 23,5 20,1 ± 0,77 P < 0,05	

P- показатель достоверности результатов исследования

Особую группу составляли 15 больных затяжными реактивными депрессиями с ипохондрической симптоматикой. В психическом состоянии данного контингента больных прослеживалась постоянная готовность к тревожно-ипохондрическим опасениям на фоне незначительных стрессов, что было обусловлено тревожно-мнительными чертами характера. В таких случаях длительные стрессовые ситуации приводили к социальной дезадаптации, что усложняло течение ипохондрической депрессии. В клинической картине можно было отметить динамику в сторону усложнения симптоматики, начиная с полиморфных вегето-сосудистых расстройств до различных фобий с отдельными алгическими сенестопатиями, которые составляли фабулу ипохондрической симптома-

тики. Нередко ипохондрическая симптоматика подкреплялась тревогой, тогда больные высказывали мысли о своей несостоятельности и беспомощности «от неизлечимости заболевания». В таких случаях назначение фенибута и депакина было малоэффективным, менялся только акцент ипохондрических жалоб, при этом выраженность депрессивного аффекта оставалась прежней (показатели шкалы Гамильтона не изменялись). Напротив, применение ноотропила в суточной дозе 0,8-1,6 г вместе с антидепрессантами и транквилизаторами давало возможность достичь редукции депрессивно-ипохондрических расстройств. Динамика в сторону повышения показателей ПДГ-активности подтверждала положительную терапевтическую динамику после назначения ноотропила.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика динамики ПДГ-активности лейкоцитов после коррекции фенибутом у больных затяжными астено-депрессивными состояниями и группами контроля и сравнения**

Обследованные группы	Начальный уровень ПДГ-активности ммоль\л\час	После коррекции фенибутом	Контроль n = 30
Реактивная депрессия n= 18	22,6 – 24,0 23,2 ± 0,09 P < 0,05	26,8 – 34,0 30,2 ± 0,48 P < 0,05	24,9 - 30,7 27,6 ± 0,26 P < 0,05
Рекуррентное депрессивное расстройство n= 10	17,5 – 18,9 18,1 ± 0,15 P < 0,05	25,8 – 30,0 27,8 ± 0,45 P < 0,05	
Шизоаффективное расстройство n= 6	15,3 – 16,9 16,0 ± 0,28 P < 0,05	16,5 – 19,0 17,1 ± 0,44 P < 0,05	
Органическая депрессия (группа сравнения) n= 15	12,6 – 13,5 12,9 ± 0,07 P < 0,05	12,3 – 15,6 13,1 ± 0,27 P < 0,05	

Таким образом, применение препаратов метаболического действия- фенибута, депакина и ноотропила в качестве корректора ПДГ-системы митохондрий лейкоцитов дало возможность уменьшить терапевтическую резистентность при затяжных депрессивных состояниях, при этом фенибут был наиболее эффективным при астенических состояниях, депакин при меланхолических расстройствах, ноотропил - при ипохондрических нарушениях на фоне длительных стрессовых ситуаций.

Тем самым, можно допустить определенную роль ПДГ-системы митохондрий в меха-

низмах возникновения терапевтической резистентности, что подтверждается наибольшей эффективностью фенибута при начальных этапах пируватдегидрогеназной недостаточности. На более поздних этапах ПДГ- недостаточности (у больных шизоаффективным расстройством) не удавалось достичь выраженного терапевтического эффекта.

Из этого можно сделать вывод об определенной зависимости эффективности препаратов метаболического ряда (фенибут) от этапа ПДГ- недостаточности, что коррелирует со степенью терапевтической резистентности.

## **ЗНАЧЕННЯ АУТОІМУННОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В МЕХАНІЗМАХ ВИНИКНЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ЗАТЯЖНИХ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНАХ**

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України

Застосування препаратів метаболічної дії – фенібуту, депакіну і ноотропілу в якості коректорів аутоімунної інсулінорезистентності дозволило зменшити терапевтичну резистентність при затяжних депресивних станах (психотропне лікування протягом 6 тижнів і більше було неефективним). Позитивна терапевтична динаміка спостерігалась у 120 з 140 хворих (85,7%) через 2-3 тижні після початку корекції одним з препаратів метаболічної дії. Найбільша ефективність спостерігалась у фенібуту в дозі 0,25-0,75 г на добу на початкових етапах піруватдегідрогеназної недостатності (початкова ступінь аутоімунної інсулінорезистентності) у хворих затяжними астено-депресивними станами в рамках реактивного і циркулярного психозу. У хворих періодичною шизофренією на фоні корекції депакіном, в дозі від 600 до 1200 мг на добу, не виникало приступів онейроїдного затьмарення свідомості, що було надійним прогностичним фактором. Проведений аналіз динаміки затяжних іпохондричних депресій засвідчив відсутність тенденції до клінічного поліморфізму та ускладнення вегетосудинних розладів на фоні корекції ноотропілом в дозі 0,8-1,6 г. При повній редукції депресивної психопатологічної симптоматики виявлялась позитивна динаміка піруватдегідрогеназної активності лейкоцитів в напрямку її збільшення, тим самим зменшення показника аутоімунної інсулінорезистентності, що підтверджувало патогенетичне значення аутоімунної інсулінорезистентності в механізмах виникнення терапевтичної резистентності при затяжних депресивних станах. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2004. — № 1 (11). — С. 30-35)

*S. Minenko*

## **ROLE OF AUTOIMMUNE INSULIN RESISTANCE IN THE GENESIS OF THERAPEUTIC RESISTANCE IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION**

Institute of neurology psychiatry narcology AMS of Ukraine

Objective: The goal of this study were 1) to test the hypothesis of Autoimmune insulin Resistance in the genesis of therapeutic resistance in patients with Major Depression and 2) to determine the alteration of leukocytes pyruvate dehydrogenase activity levels by Phenibut, Depakine and Nootropil influence

Method: The subjects were 140 patients with DSM-III-R diagnoses of Major Depression, who underwent detailed clinical and psychopathological evaluations before commentary treatment with Phenibut, Depakine and Nootropil and 15 patients with organic affective mood disorder – F06.3 by ICD-10 (comparison group) before treatment with tricyclic antidepressants (without Phenibut, Depakine, Nootropil).

Results: In all cases with tolerance to antidepressants in patients with Major Depression the cytochemical investigation blood leukocytes revealed the decreased pyruvate dehydrogenase activity (15,3 – 19,0 mmol/l/hour) as compared with 30 healthy subjects (24,9-30,7 mmol/l/hour).

Conclusion: Phenibut, Depakine and Nootropil treatment combined with tricyclic antidepressants tended to normalize insulin sensitivity which was paralleled by positive clinical dynamics. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2004. — № 1 (11). — С. 30-35)

### *Литература*

1. Бендер К.И., Купчиков В.В., Луцевич А.Н. // Журнал невропатолог и психиатр. -1991.- №9. –С.116-124.
2. Коляскина Г.И., Кушнер С.Г., Цуцурловская М.Я., // Съезд невропатологов и психиатров Узбекистана, 2-ой: Материалы, -Ташкент, 1987.-С.92-93.
3. Коляскина Г.И., Кушнер С.Г. // Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний. - М., 1988. – С.107-110.
4. Кутько И.И., Миненко С.Н., Миненко Л.И. // Нравственно-этические проблемы психиатрии : Труды межреспубликанской конференции. -Ижевск, 1992.-С.29-31.
5. Кутько И.И., Миненко С.Н. // Современные проблемы клинической и экспериментальной психонейроиммунологии : Материалы симпозиума. -Томск, 1992.-С.75-76.
6. Кутько И.И., Миненко С.Н. // Современные проблемы

клинической и экспериментальной психонейроиммунологии : Материалы симпозиума. -Томск, 1992.-С.73-74.

7. Миненко С.Н. // Нетрадиционные методы лечения в психиатрии : Тезисы докладов областной научно-практической конференции. -Харьков., 1992.-С.13-14.

8. Незнамов Г.Г., Погоровский М.В., Харламов А.Н., Раевский К.С. // Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты : Тез. докл. симпозиума. -Тарту, 1983.-С.100-102.

9. Островская Р.У. // Фармакологическая коррекция процессов утомления : Сб. научных трудов. -М. -1982.-С.39-55.

10. Миненко С.Н. // Применение ноотропила для иммунотропного лечения аллергических реакций у больных сезонными аффективными заболеваниями // Европейский журнал по аллергологии и клинической иммунологии. -1996.-№ 31(51) – С.181-182.

Поступила в редакцию 22.01.03