

Хронобиологический подход к терапии аффективных расстройств

Симуткин Г.Г.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН, Томск

РЕЗЮМЕ. В настоящем обзоре рассмотрены исторические, клинические и терапевтические аспекты основных методов хронотерапии при аффективных расстройствах: терапии ярким светом, темновой терапии, депривации сна и смещения фазы сна. Данные методы чаще всего используются в клинической практике в виде их комбинаций друг с другом и с другими фармакологическими/нефармакологическими методами терапии аффективных расстройств. Высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость хронотерапии делает ее важным клиническим инструментом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аффективные расстройства, сезонная депрессия, хронотерапия, световая и темновая терапия, депривация сна, смещение фазы сна.

КОНТАКТ: simutkin@pochta.ru

Современные исследования показывают высокую заинтересованность хронобиологических механизмов как в этиопатогенезе аффективных расстройств (АР), так и в реализации антидепрессивного эффекта различных методов терапии [18, 21, 54, 77]. Важность и клиническую ценность хронобиологических подходов к терапии АР отражает факт создания в 2004 г. Комитета по хронотерапии АР (The Committee on Chronotherapeutics in Affective Disorders) и активное внедрение в современную клиническую практику такого понятия, как *психиатрическая хронотерапия*, под которой понимают контролируемую экспозицию средовых стимулов, действующих на биологические ритмы человека, целью которой является достижение терапевтического эффекта при лечении психических расстройств [28, 77].

В арсенал *психиатрической хронотерапии* в настоящее время входят депривация сна (ДС) или терапия бодрствованием (sleep deprivation, wake therapy), смещение фазы сна (опережающий сдвиг фазы сна – sleep phase advance), световая и темновая терапия (light and dark therapy). В этот арсенал можно также добавить методы синхронизации биопсихосоциальной ритмики соответствующего пациента с помощью поведенческой и интерперсональной ритмотерапии [36]. Оптимальной целью хронотерапии, по мнению экспертов, является депрессивный синдром в широком определении, в то время как темновая терапия может быть успешно использована в случае гипомании/мании. Подтверждением клинической важности хронотерапии в случае АР является выход в свет уже второго издания руководства по хронотерапии АР [77]. Имеющиеся данные о нейробиологических механизмах воздействия хронотерапии позволяют утверждать, что они во многом схожи с механизмами действия антидепрессантов: происходит вмешательство в обмен основных нейромедиаторов; нейробиологическими целями являются одни и те же мозговые структуры; эффект терапии коррелирует с одними и теми же клиническими факторами (предыдущий эффект, резистентность, схожие относительные доли респондеров и нонреспондеров) [28]. Однако главное отличие хронобиологических методов от методов лечения антидепрессантами заключается в более быстром наступлении терапевтического эффекта и меньшем числе побочных эффектов. Хронотерапию можно применять в определенных случаях как монотерапевтический подход, а также (что чаще всего бывает на практике) использовать в комбинации с фармакологическими и нефармакологическими/психотерапевтическими методами терапии АР [15, 77].

Световая терапия, или лечение ярким светом (bright light therapy) – метод, при котором в качестве лечебного фактора используется ежедневная экспозиция яркого искусственного света в определенное время суток. Исторически развитие светотерапии как метода лечения депрессии неразрывно связано с возникновением клинического понятия зимней депрессии, или сезонного аффективного расстройства (САР). Одни из первых клинических указаний на своеобразие течения и симптоматики САР были приведены в работах Е. Esquirol [34], Е. Kraepelin [43]. В своей работе [34] Е. Esquirol сообщал о случаях регулярных осенних и зимних депрессий, которые заканчивались полным выздоровлением весной и летом. Таким пациентам он рекомендовал смену климата на тот период времени, когда они чувствовали себя хуже всего, например, путешествие в Италию с сентября по май. Не последнюю роль в появлении такого рода рекомендаций играло предположение о возможном причинном значении дефицита света и тепла при возникновении осенних и зимних депрессий. Е. Kraepelin [43] упоминал о небольшой группе больных маниакально-депрессивным помешательством (4–5 %), у которых имела склонность к зимним депрессиям. На факт тесной взаимосвязи АР с сезонным фактором указывает сезонная закономерность обострения АР и сезонные пики (как правило, осенью и весной) поступления аффективных больных в психиатрические стационары [7]. Примечательно, что многолетние современные исследования подтверждают увеличение числа суицидов с повышением температуры окружающей среды [62]. Исследовательская группа под руководством D.F. Kripke [44] выдвинула гипотезу о том, что сезонно зависимое течение депрессии с тенденцией к обострению в осенне-весенний период, а также сезонная ритмика в появлении мании могут быть связаны с атавистическими формами выражения сезонно связанных ритмов поведения, которые объясняются фотопериодическими механизмами. Последующей теоретической базой, позволившей предпринять клиническое исследование эффективности светотерапии при сезонных и несезонных депрессиях, послужили данные, полученные в 1980 г. А.А. Lewy с соавторами, [52], которые показали, что яркий свет (более 2000 лк) может подавлять у человека секрецию мелатонина – важного нейрогормона, играющего одну из ключевых ролей в синхронизации биологических ритмов человека. Тезис о значении света как наиболее важного внешнего «задавателя ритма» был подтвержден в ряде научных исследований [77].

На основании имеющихся теоретических и эмпирических данных сотрудниками Национального института психического здоровья (США) в начале 1980-х годов было начато тщательное исследование CAP (Seasonal Affective Disorder – SAD). Результатом этого стали оценка распространенности и клиническое описание этого расстройства [61], примечательной особенностью которого являлись так называемые атипичные симптомы депрессии: дневная сонливость, увеличение аппетита (особенно по отношению к углеводистой пище) и увеличение массы тела. Последующие исследования показали, что эти симптомы могут встречаться и при несезонной депрессии [22]. Применение яркого флуоресцентного света (2000 лк с 6 до 9 утра и с 4 до 7 вечера) при терапии зимней депрессии в исследовании N.E. Rosenthal с соавторами [61] основывалось на базисном предположении о том, что терапевтическую пользу в случае зимней депрессии может принести специально созданное искусственное увеличение продолжительности светового дня в зимнее время до 13 ч (что соответствовало длине светового дня весной), а интенсивность используемого света должна обеспечивать подавление синтеза мелатонина в эпифизе. Дальнейшее изучение проблемы CAP показало, что данное AP не является абсолютно самостоятельным, а представляет собой сезонный паттерн течения монополярного или биполярного AP (БАР), и это обстоятельство отражено в DSM-5 [23]. При этом CAP или его субсиндромальные формы не являются клиническим курьезом, а достаточно часто обнаруживаются как среди пациентов психиатрических стационаров и амбулаторной сети, так и среди населения в целом. Светотерапия может быть эффективным методом лечения в случае как сезонных, так и несезонных AP, что доказали американские и европейские исследования [42, 61, 77]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований [39] показал, что светотерапия на статистически значимом уровне способствует снижению тяжести депрессивной симптоматики как в случае CAP, так и при несезонной депрессии. В целом эффективность световой терапии и имитации рассвета в случае CAP и яркого света в случае терапии несезонной депрессии может оцениваться как эквивалентная эффективности антидепрессантов. Отечественные исследователи также активно изучают проблему эпидемиологии, клинических особенностей и терапии CAP [4, 6, 8–11, 14, 15, 17, 20].

До настоящего времени спорным вопросом является *механизм действия светотерапии*, тесно связанный с патогенетическими механизмами возникновения сезонной депрессии. Одной из причин возникновения сложностей в решении этой проблемы является тот факт, что сезонные депрессии могут встречаться и в летнее время [72], а также широко представлены как в южных, так и в северных широтах [77], что говорит в пользу более сложного патогенеза сезонных депрессий, чем только дефицит света [14, 46]. Возможные механизмы действия светотерапии при депрессии могут быть связаны с влиянием на синтез мелатонина (*мелатониновая гипотеза*), ключевым звеном в синхронизации биоритмов с циклом «день – ночь» [77]. Согласно *гипотезе «фазового сдвига»* (Phase-Shift) [51], предполагается, что светотерапия способна сдвигать фазы биоритмов у животных и у человека, а также ресинхронизировать нарушенные биоритмы. Согласно *фотохимической гипотезе*, световой импульс, достигая сетчатки

и превращаясь в нервный импульс, в итоге вызывает определенные биохимические изменения в гипоталамусе, корригирующие нарушения, возникающие у депрессивных пациентов [70]. В *нейротрансмиттерной гипотезе* наиболее важная роль в механизмах действия светотерапии отводится модуляции, прежде всего модуляции серотонинергической системы [47], а также норадреналина и дофамина [77]. Кроме того, предполагается, что антидепрессивный эффект светотерапии может реализовываться и через регуляцию нейроэндокринной и иммунной систем [55, 60], тем более что связь депрессивных состояний и дисбаланса в нейроэндокринной и иммунной системах является хорошо доказанной [5, 19]. В соответствии с гипотезой комплексных эффектов светотерапии, считают, что светотерапия может вызывать положительные сдвиги сразу в нескольких физиологических системах, в частности, в системах, регулирующих сон, биоритмы, метаболическую и симпатическую активность [13].

В настоящее время световая терапия рекомендована как лечение первой линии при CAP, включая его субсиндромальные формы [46, 77]. Накапливающиеся данные подтверждают, что светотерапия может быть эффективна и в случае *несезонной депрессии* [69, 77], хотя обобщенная оценка антидепрессивной эффективности яркого света при несезонной депрессии в отдельных работах выглядит как достаточно сдержанная [71]. Систематический обзор 62 исследований по оценке эффективности светотерапии в случае несезонной депрессии позволил С. Even с соавторами [35] сделать вывод о том, что данный метод лечения является «превосходным кандидатом на включение в терапевтический инвентарь, используемый сегодня для терапии несезонной депрессии», но как вариант вспомогательной терапии к текущему лечению антидепрессантами.

Для проведения светотерапии применяют так называемые световые короба (боксы), в которых используются флуоресцентные лампы дневного света с суммарной интенсивностью света до 10000 лк, что обеспечивает заметное сокращение времени экспозиции яркого света (до 15–60 мин). Недавнее исследование продемонстрировало хорошую эффективность при терапии CAP более компактных приборов, принцип действия которых основан на LED- (Light Emission Diode) технологии (5000 лк, в излучаемом световом спектре преобладает сине-голубой цвет) [32]. Считается, что световые волны этого диапазона наиболее полно подавляют синтез мелатонина, а также оптимальным образом воздействуют на невизуальные фоторецепторы в специализированных ганглиозных клетках сетчатки, содержащих меланопсин, которым отводится важная роль в передаче информации о световом потоке от сетчатки в супрахиазматические ядра гипоталамуса [68]. Однако пока по причине недостаточности данных эти приборы не рекомендованы для широкого клинического применения [77]. В отдельных клиниках и амбулаторных центрах существуют «комнаты светотерапии» для стационарного использования. В них применяется такое число флуоресцентных ламп дневного света, которое способно создать суммарную интенсивность света в диапазоне 2500–10000 лк [16, 66]. В литературе обсуждаются терапевтические возможности светотерапии, проводимой с помощью других световых устройств, например, *светового козырька* – *Light visor*,

имитатора рассвета и заката – *Dawn and dusk simulation* [46]. По мнению М. Terman [69], имитация рассвета, моделирующая весенне-летний рассвет в течение «депрессивной» зимы, может стать представителем следующего поколения светотерапии в силу большего удобства ее использования и физиологичности.

В литературе до сих пор продолжается полемика по поводу параметров светотерапии, к которым относятся интенсивность света, длина волны, продолжительность ежедневной экспозиции, выбор времени светотерапии в течение дня и общая длительность применения светотерапии. Мета-анализ работ, посвященных эффективности светотерапии при САР, показал отчетливое преимущество именно яркого света по сравнению с тусклым светом, при этом ультрафиолетовый спектр света не усиливает терапевтическую эффективность светолечения [48]. Наиболее оптимальным протоколом светотерапии является использование холодно-белого/полного спектра флуоресцентного света с интенсивностью 10 000 лк в течение 30 мин в день [77]. Тем не менее отдельные исследователи продолжают попытки изучения антидепрессивной эффективности света с различной длиной волны [49]. При использовании современных световых боксов (10000 лк) рекомендуется проводить сеансы светотерапии в утренние часы в течение 30 мин (при биполярной депрессии – в течение 15 мин), при необходимости (например, при отсутствии отклика на проводимую терапию) длительность сеансов светотерапии может быть увеличена до 60 мин (по 15 мин каждые 4 дня) [77]. Большинство исследований подтверждают превосходство именно утренней световой экспозиции по сравнению с экспозицией в другие периоды дня [39]. Однако пациенты с биполярной депрессией могут лучше реагировать на светотерапию в середине дня и на уменьшение «дозы» утреннего света [65]. Появление существенного клинического улучшения от применения светотерапии наступает в пределах уже одной-двух недель. Согласно последним рекомендациям, типичное время для проведения терапии ярким светом в случае зимней депрессии – октябрь-апрель, при этом отмена светотерапии должна проводиться постепенно (например, вместо полной отмены к намеченному сроку ежедневные сеансы светотерапии сокращают до частоты 1 раз в 2 дня; если при этом депрессивная симптоматика не возвращается, то светотерапию отменяют полностью). Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют в пользу того, что утренний свет способен перемещать биологические ритмы на более ранний срок, а вечерний свет, наоборот, – на более поздний срок, что может быть использовано для подбора индивидуального графика светотерапии с учетом имеющихся у конкретного пациента нарушений биологических ритмов [77]. С учетом того факта, что ритмика секреции мелатонина (как маркера имеющихся нарушений циркадианной ритмики) у конкретного пациента может быть весьма искаженной, переменным может быть и время начала светотерапии. Для более точного определения времени начала утренней светотерапии предложено использовать «показатель начала сумеречной секреции мелатонина» (Dim light melatonin onset – DLMO), который можно получить путем анализа слюны или используя опросник для определения типа суточного ритма (Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ), основанный на опроснике Horne-Östberg [41]. Показатели MEQ, отражающие индивидуальный хронотип челове-

ка, хорошо коррелируют с DLMO у пациентов с зимней депрессией. В целом начало световой терапии должно приходиться на окно 7,5–9,5 ч после DLMO, а в среднем через 8,5 ч или через 2,5 ч от середины сна, определяемой как средняя точка между временем засыпания и временем пробуждения [67, 77]. Побочные эффекты светотерапии оцениваются как достаточно редкие, невыраженные и преходящие; весьма редко возможна инверсия депрессивной фазы. Длительное использование светотерапии не приводит к каким-либо заметным офтальмологическим проблемам. Для пациентов с более высоким риском побочных офтальмологических эффектов от применения яркого света (например, патология сетчатки, прием фотосенсибилизирующих препаратов, пожилой возраст) рекомендуются предварительная и последующая регулярная офтальмологическая оценка [77].

Своеобразным антиподом терапии ярким светом является так называемая **темновая терапия** [77], которая способна оказывать успокаивающий/седативный эффект, схожий с действием нейролептиков, а также участвовать в организации и стабилизации циркадианых ритмов. В основе темновой терапии лежит необходимость обеспечения для соответствующего пациента режима темноты/покоя: например, пребывание в темноте с 18 до 8 ч утра каждую ночь в течение трех последовательных дней. Пока еще не очень многочисленные исследования, выполненные на небольших выборках пациентов с быстроциклическим БАР, подтверждают высокую эффективность темновой терапии в случае гипомании/мании, при этом требовались более низкие дозы антиманиакальных лекарств, чем в случае только фармакологического лечения [25, 74, 78]. Следует отметить, что длительное содержание в темной комнате гипоманиакальных или маниакальных пациентов представляется весьма проблематичным и зачастую малоприемлемым для самих пациентов. Интересным техническим решением этой проблемы может быть применение специальных очков, позволяющих создать «виртуальную темноту» благодаря блокаде синей части спектра света [57].

Интерес к клиническому значению манипуляций с ритмом сна (**депривация сна (ДС), или терапия бодрствованием, смещение фазы сна**) обусловлен тесной взаимосвязью нарушений сна, АР и нарушений биологических ритмов [1, 54, 77]. В основе терапевтической ДС лежит принцип отказа пациента от ночного сна. Первые отчетливые указания на эффективность ДС при депрессии приводятся немецким психиатром J. Heinroth [40]. Согласно его мнению, лишение сна является средством, которое кажется жестоким, но все же действующим благотворно. Научные исследования, посвященные ДС, получили свое активное развитие после публикаций W. Schulte [64] о казуистических случаях антидепрессивного действия ДС, как, например, о случае с учителем, который однажды «освободился» от своей депрессии, проехав всю ночь на велосипеде. Первые тщательные исследования терапевтической эффективности ДС при депрессии были проведены сотрудниками Тюбингенской университетской клиники (Германия) B. Pflug, R. Tölle [56]. Согласно данным исследованиям, ДС была более эффективна в случае эндогенной депрессии по сравнению с невротической депрессией, при этом подчеркивалось, что комбинация антидепрессантов и ДС, вероятнее всего, является

наиболее оправданным подходом для лечения депрессивных расстройств. Последующие работы показали, что ДС – довольно эффективный метод лечения депрессивных расстройств. Однако он имеет свои «узкие места»: после ночи «восстановительного сна» симптомы депрессии почти всегда неизбежно возвращаются назад, хотя одновременное использование ДС и антидепрессантов помогало снизить частоту возвращения депрессивных симптомов с 83 до 59 % [50]. К настоящему времени основные гипотезы о возможных механизмах действия ДС могут быть представлены следующим образом:

1) модуляция несбалансированного функционирования основных нейротрансмиссивных систем мозга (*нейротрансмиссивная модель*) [28, 53];

2) воздействие на биологические ритмы (*хронобиологическая модель*): лишение сна может оказывать антидепрессивное действие за счет ресинхронизации нарушенных циркадианных ритмов [54], нормализации соотношения REM- и non-REM-фаз сна [63];

3) регулирование обмена нейрорганов (*нейрогормональная модель*): имеющаяся в случае депрессии дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой оси может временно исправляться лишением сна. Согласно отдельным гипотезам [73, 79], ДС, вероятно, способна уменьшать концентрацию гипотетического депрессогенного вещества, накапливающегося во время сна, или, наоборот, увеличивать содержание гипотетического антидепрессивного вещества во время бодрствования;

4) воздействие на перфузионные и обменные процессы головного мозга, особенно в областях лимбической системы, – *нейрометаболическая модель* [38];

5) *другие гипотезы*: предполагается, что антидепрессивный ответ на тотальную ДС (ТДС) следует из процесса расторможения (*desinhibition*), вызванного увеличением усталости в ходе ТДС [29]; возможно существенное влияние ДС на активность иммунной системы [75];

6) *мультифакторная модель* предполагает комплексное нейробиологическое воздействие ДС [76, 77].

Диапазон показаний для использования ДС в психиатрической практике представляется достаточно большим. Наиболее «широким» подходом в этом отношении является мнение Н. Giedke с соавторами [37], согласно которому ДС – неспецифическая терапия, а главное показание для ДС – *депрессивный синдром*. Современные исследования позволяют говорить о высокой эффективности ДС при *униполярной и биполярной депрессии* [59], в том числе и в случае *терапевтически резистентной депрессии* [2, 3]. При этом отдельные исследователи [26] подчеркивают, что ТДС оказывает более выраженное антидепрессивное действие в случае депрессивных эпизодов именно в рамках БАР I и II типов, а также в случае *единственного депрессивного эпизода*, но не рекуррентных депрессий. Согласно мнению В.Л. Parry с соавторами [55], ДС может быть полезна в случаях *большой депрессии у беременных и в послеродовом периоде* как альтернативный метод лечения. Хотя эффективность ДС в этих случаях пока недостаточно хорошо подтверждена [31]. ДС может быть эффективна при *циклотимии* [12], а также при *депрессии в рамках шизофрении* [45]. Обобщая теоретические и практические соображения в отношении применения ДС,

М. Berger [58] и J. Sasse [63] считают оправданным использование ДС в следующих случаях:

1) необходимость принятия мер, дополняющих другую антидепрессивную терапию;

2) оптимизация лечения в случае терапевтически резистентности;

3) у пациентов, которые при использовании антидепрессантов достигли только частичной ремиссии;

4) использование в качестве «моста» на период латентного действия антидепрессантов и таким образом сокращение риска суицида;

5) вспомогательное дифференциально-диагностическое средство для разграничения псевдодеменции и начинающейся деменции (в последнем случае улучшение состояния после ДС маловероятно);

6) предикция эффекта при последующем антидепрессивном лечении;

7) исследование патогенетических механизмов депрессии;

8) необходимость предпочтения нефармакологических методов лечения.

В ряде исследований было показано, что более эффективным и лучше переносимым вариантом ДС является не ТДС, а так называемая *парциальная ДС (ПДС) во вторую половину ночи* [58, 77], которая обеспечивает воздействие ДС в «критическое время» ночи, позволяющее оптимально ресинхронизировать нарушенные циркадианные ритмы. Индивидуальный график проведения ДС (обычно 2–3 раза в неделю) может варьироваться в зависимости от клинической ситуации [77].

ДС и ЭСТ считаются в настоящее время единственными нефармакологическими методами лечения депрессии, дающими наиболее быстрый антидепрессивный эффект [78]. Согласно мнению ряда исследователей, скорость наступления антидепрессивного эффекта ДС оправдывает широкое клиническое применение данной методики, несмотря на пока еще не совсем ясные основные механизмы, лежащие в основе антидепрессивного действия ДС [24]. Степень клинических изменений при проведении ДС в случае депрессивных расстройств охватывает континуум от полной ремиссии до ухудшения (2–7 %). Мета-анализ 1700 документированных и опубликованных случаев ДС у депрессивных пациентов показывает, что в зависимости от диагноза в 60–70 % случаев пациенты реагируют отчетливым улучшением настроения после одной бессонной ночи [79]. Терапевтическое действие ДС обнаруживается уже в течение ночи, когда пациент не спит, или на следующий день. Около 10–15 % пациентов реагируют на терапию только после сна восстановления. Улучшение самочувствия может длиться в течение недели [37]. При проведении ДС *побочные эффекты* весьма редки и незначительны [76, 77]. Наиболее часто обсуждаемым в литературе вопросом являются опасения по поводу возможной *инверсии депрессивной фазы* после ДС, особенно в случае биполярной депрессии. Однако все больше клинических данных говорит в пользу того, что ДС вызывает гипоманиакальные/маниакальные состояния не чаще, чем стандартные антидепрессанты. В случае применения ДС при биполярной депрессии рекомендуется использование нормотимиков [30].

Как уже упоминалось ранее, в целом улучшение депрессивной симптоматики после ДС оценивается многими специалистами как нестабильное, и за это могут быть ответственны ультракороткие стадии

сонливости, особенно дремота в ранние утренние часы [80]. В связи с этим ДС, как правило, сочетают с другими фармакологическими и нефармакологическими методами терапии АР. Обобщенно *возможности закрепления эффекта ДС* можно разделить на несколько основных направлений:

1) *применение антидепрессантов и нормотимиков.*

Этот подход усиливает эффективность монотерапии антидепрессантами, ускоряет начало действия антидепрессантов, а также является эффективной стратегией лечения терапевтически резистентной депрессии [77]. Сочетание ДС с нормотимической терапией особенно важно в случае биполярной депрессии [30];

2) *использование смещения времени сна (shifting of sleep time)* – один из основных методов, включенный в арсенал хронотерапии.

Поскольку послеобеденный сон и сон в первые часы ночи обладают менее сильным депрессогенным эффектом, сообщается о возможном способе избежать возврата депрессивной симптоматики после проведенной ДС за счет комбинации ДС и последующего переноса времени сна на более ранний срок (sleep phase advance). При этом время пребывания в кровати приходится на период с 17.00 до 24.00 ч с последующим ежедневным в течение недели перемещением этого времени сна на один час позже до привычного режима сна (23.00–06.00 ч). Этот метод позволяет пациентам более комфортно перенести период после ДС и терапевтически утилизировать присутствующую у них сонливость в дневное время. При этом, как правило, не исключается параллельное использование медикаментозного антидепрессивного лечения [58]. Методика смещения фазы сна может быть построена и по более короткой, например, трехдневной схеме [77]. Необходимо подчеркнуть, что организация смещения фазы сна в рутинной клинической практике может быть достаточно сложной из-за несовпадения используемого графика «сон – бодрствование» у соответствующих пациентов с общеклиническим распорядком дня. В связи с этим чаще всего эту методику используют в амбулаторных условиях;

3) *утренняя светотерапия* после ДС способна предотвратить возврат депрессивной симптоматики после компенсирующего ночного сна у респондеров на ДС [77];

4) *использование ЭСТ и других методов:* есть данные о положительном эффекте комбинации ДС с

ЭСТ [45] или с утренней транскраниальной магнитной стимуляцией [33].

Клиническое значение **комбинированного применения** самых различных хронотерапевтических методов между собой и в сочетании с антидепрессантами и/или нормотимиками, а также с различными нефармакологическими и психотерапевтическими подходами в случае как сезонных, так и несезонных АР получило свое признание: в последнем руководстве по хронотерапии АР данный терапевтический подход признается высокоприоритетным направлением [77]. Новые исследования [69, 77, 80], касающиеся терапии биполярной депрессии, показывают оправданность и очевидную клиническую выгоду в этих случаях сочетания основных методов хронотерапии (ДС, светотерапии, смещение фазы сна – «тройной хронотерапевтический ансамбль», или *комбинированная хронотерапия*) и различных психофармакологических средств (антидепрессанты, соли лития). В качестве оптимального алгоритма лечения биполярной депрессии (в том числе и резистентной к терапии) предлагается использовать одновременно тотальную или парциальную ДС (3 раза в неделю), утреннюю светотерапию и литий [27, 30]. В клинической практике (особенно в амбулаторных условиях) наиболее часто применяется следующий алгоритм терапии депрессии: на фоне текущей терапии антидепрессантами и/или нормотимиками сначала используют светотерапию, затем присоединяют ДС и смещение фазы сна на более раннее время. Тем не менее возможен индивидуальный график хронотерапии, наиболее оптимальным образом соответствующий интересам конкретного пациента и клинической динамике его состояния [77].

В заключение необходимо подчеркнуть, что накопленные данные, касающиеся терапевтических возможностей хронобиологически ориентированных методов терапии, дают основание полагать, что их применение имеет хорошие клинические перспективы. Особенно привлекательным в использовании хронотерапевтических подходов является их воздействие на хронобиологические механизмы, так или иначе связанные с патогенезом АР. Появление новых или возрождение «старых» методов терапии депрессии не является взаимоисключающим и спонтанным процессом, а представляет собой определенного рода клиническую эволюцию теоретических взглядов на вопросы, связанные с терапией АР, и практических подходов к их решению.

Список литературы

1. Аведисова А.С. Атипичная депрессия как модель для изучения ритмологических процессов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 12. – С. 93–99.
2. Авруцкий Г.Я., Неудова А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
3. Вовин Р.Я., Фактурович А.Я. Депривация сна как метод лечения эндогенных депрессий // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, вып. 3. – С. 140–159.
4. Даниленко К.В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009. – 34 с.
5. Иванова С.А. Психонейроиммунотерапия в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 43 с.
6. Колюцкая Е.В., Медведев В.Э. Субсиндромальное сезонное аффективное расстройство: клиника и подходы к терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – № 5. – С. 193–194.
7. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Корнетов Н.А. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях. – Киев: Здоровья, 1988. – 208 с.
8. Корнетов Н.А., Симуткин Г.Г. Патогенетические основы фототерапии и ее применение в психиатрии [обзор] // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – № 4. – С. 134–145.
9. Короленко Ц.П., Пасынкова Н.Р., Вольф Н.В. Сезонное аффективное расстройство: метод. пособие. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2001. – 32 с.
10. Левин Я.И., Артеменко А.Р. Фототерапия. – М.: Три Л, 1996. – 80 с.
11. Медведев В.Э. Депрессивные фазы с осенне-зимним сезонным ритмом (клиника и терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
12. Носачев Г.Н. Терапия эндогенных депрессий депривацией сна // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, вып. 4. – С. 565–570.
13. Путилов А.А. Хронофизиологические механизмы, опосредующие действие яркого света на активность и настроение человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Томск, 1999. – 52 с.
14. Симуткин Г.Г. Клинико-конституциональные и хронобиологические закономерности при сезонных аффективных расстройствах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2002. – 50 с.
15. Симуткин Г.Г. Альтернативные и дополнительные методы терапии депрессии. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 370 с.
16. Симуткин Г.Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – 416 с.
17. Смулевич А.Б., Колюцкая Е.В., Гушанская Е.В., Медведев В.Э. К проблеме субсиндромального сезонного аффективного расстройства // Психиатрия. – 2003. – № 1. – С. 24–28.
18. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. К построению размерной ритмологической модели депрессий // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 4–10.

19. Счастный Е.Д., Семке А.В., Размазова Л.Д. и др. Биологические и клинично-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 5. – С. 18–27.
20. Хананавили М.М. Сезонные депрессии (типология, клинично-прогностическое значение и вопросы лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.
21. Хронобиологическая гипотеза аффективных расстройств / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – 352 с.
22. Шепенёв А.М. Сравнительные хронобиологические характеристики атипичной и не-атипичной депрессий // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1. – С. 22–24.
23. American Psychiatric Association / Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.
24. Baghai T.C., Möller H.J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression // Curr. Pharm. Des. – 2006. – Vol. 12, No 4. – P. 503–515.
25. Barbini B., Benedetti F., Colombo C. et al. Dark therapy for mania: a pilot study // Bipolar Disord. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 98–101.
26. Barbini B., Colombo C., Benedetti F. et al. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 79 (1). – P. 43–50.
27. Benedetti F., Barbini B., Cigala Fulgosi M. et al. Long term effects of combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression // J. Clin. Psychiatr. – 2005. – Vol. 66. – P. 1535–1540.
28. Benedetti F., Barbini B., Colombo C., Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward // Sleep Medicine Reviews. – 2007. – Vol. 11. – P. 509–522.
29. Bouhuys A.L., van den Burg W., van den Hoofdakker R.H. The relationship between tiredness prior to sleep deprivation and the antidepressant response to sleep deprivation in depression // Biol. Psychiatry. – 1995. – Vol. 37 (7). – P. 457–461.
30. Colombo C., Lucca A., Benedetti F. et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction // Psychiatry Res. – 2000. – Vol. 95 (1). – P. 43–53.
31. Dennis C.L., Stewart D.E. Treatment of postpartum depression, part 1: a critical review of biological interventions // J. Clin. Psychiatry. 2004. – Vol. 65 (9). – P. 1242–1251.
32. Desan P.H., Weinstein A.J., Michalak E.E. et al. A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD) // BMC Psychiatr. – 2007. – Vol. 7. – P. 38 (<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/7/38>).
33. Eichhammer P. et al. Sleep deprivation in depression stabilizing antidepressant effects by repetitive transcranial magnetic stimulation // Life Sci. – 2002. – Vol. 70 (15). – P. 1741–1749.
34. Esquirol E. Mental maladies: a treatise on insanity. – Philadelphia, 1845. – P. 275–315.
35. Even C., Schröder C.M., Friedman S., Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review // J. Aff. Disord. – 2007. – Vol. 108. – P. 11–23.
36. Frank E., Soreca I., Swartz H.A. et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder // Am. J. Psychiatr. – 2008. – Vol. 165. – P. 1559–1565.
37. Giedke H., Schwarzer F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression // Sleep Med. Rev. – 2002. – Vol. 6 (5). – P. 361–377.
38. Gillin J.C., Buchsbaum M., Wu J. et al. Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging // Depress Anxiety. – 2001. – Vol. 14 (1). – P. 37–49.
39. Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D. et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // Am J Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – P. 656–662.
40. Heinrich J. Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörung und ihre Behandlung vom rationalen Standpunkt aus entworfen. – Leipzig: Vogel, 1818. – S. 114.
41. Horne J.A., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // Int J Chronobiol. – 1976. – Vol. 4. – P. 97–110.
42. Kasper S., Wehr T.A., Rosenthal N.E. Saisonale abhängige Depressionsformen (SAD). II. Beeinflussung durch Phototherapie und biologische Ergebnisse // Nervenarzt. – 1998. – Bd. 59, No 4. – S. 200–215.
43. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8. vollständig umgearbeitete Auflage. – III Band – Klinische Psychiatrie – II Teil. – Leipzig: J.A. Barth, 1913. – S. 1183–1395.
44. Kripke D.F., Mullaney D.J., Atkinson M., Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives // Biological Psychiatr. – 1978. – Vol. 13. – P. 335–351.
45. Kuhs H., Tölle R. Sleep deprivation therapy. Review // Biol Psychiatry. – 1991. – Vol. 29. – P. 1129–1148.
46. Lam R.W., Tam E.M. A Clinician's Guide to Using Light Therapy. – Cambridge, Cambridge University Press, 2009. – 172 p.
47. Lambert G.W., Reid C., Kaye D.M. et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1840–1842.
48. Lee T.M., Chan C.C. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 1999. – Vol. 99. – P. 315–323.
49. Lee T.M., Chan C.C., Paterson J.G. et al. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 1997. – Vol. 96, No 2. – P. 117–121.
50. Leibenluft E., Moul D.E., Schwartz P.J., Madden P.A., Wehr T.A. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication // Psychiatry Res. – 1993. – Vol. 46 (3). – P. 213–227.
51. Lewy A.J., Rough J.N., Songer J.B. et al. The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression // Clin Neurosci. – 2007. – Vol. 9. – P. 291–299.
52. Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P. Light suppresses melatonin secretion in humans // Science. – 1980. – Vol. 210. – P. 1267–1269.
53. Murck H., Struttman T., Czisch M. et al. Increase in amino acids in the pons after sleep deprivation: a pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy // Neuropsychobiology. – 2002. – Vol. 45 (3). – P. 120–123.
54. Papoušek M. Chronobiologische Aspekte der Zyklothymie // Fortschr Neurol Psychiatr. – 1975. – Bd. 43. – S. 381–440.
55. Parry B.L., Curran M.L., Stuenkel C.A. et al. Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? // J Affect Disord. – 2000. – Vol. 60 (3). – P. 201–212.
56. Pflug B., Tölle R. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug // Nervenarzt. – 1971. – Bd. 42. – S. 117–124.
57. Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade // Med Hypotheses. – 2008. – Vol. 70. – P. 224–229.
58. Psychiatrie und Psychotherapie / Hrsg. M. Berger, R.-D. Stieglitz. – Jena: Urban & Fischer, 2000. – 1089 s.
59. Riemann D., Voderholzer U., Berger M. Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression // Neuropsychobiology. – 2002. – Vol. 45 (Suppl. 1). – P. 7–12.
60. Roberts J.E. Light and immunomodulation // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 917. – P. 435–445.
61. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // Arch Gen Psychiatr. – 1984. – Vol. 41. – P. 72–80.
62. Salib E., Cortina-Borja M. Effect of month of birth on the risk of suicide // Br. J. Psychiatr. – 2006. – Vol. 188. – P. 416–422.
63. Sasse J. Plasmakonzentrationen von Prolaktin, Cortisol, Trijodthyronin und Thyroxin bei Schlafentzug-Respondern unter Tryptophan-Depletion im Rahmen einer endogenen Depression: Diss. Dr. med. – Berlin, 2000. – 62 s.
64. Schulte W. // Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinationen – und Langzeitbehandlung / Hrsg. Petrilowitsch. – Basel: Karger, 1966. – S. 150–169.
65. Sit D., Wisner K.L., Hanusa B.H. et al. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women // Bipolar Disord. – 2007. – Vol. 9. – P. 918–927.
66. Staedt J., Pless-Stenkamp C., Herfeld F. et al. Einfluss erhöhter Umgebungslichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten // Nervenheilkunde. – 2009. – Bd. 4. – S. 223–226.
67. Terman J.S., Terman M., Lo E.S., Cooper T.B. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression // Arch Gen Psychiatr. – 2001. – Vol. 58. – P. 69–75.
68. Terman M. Blue in the face // Sleep Med. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 277–278.
69. Terman M. Evolving applications of light therapy // Sleep Med Rev. – 2007. – Vol. 11. – P. 497–507.
70. The pineal gland in vertebrates including man. Progress in brain research / eds. J. Arienso Kappers. – Amsterdam, 1979.
71. Tuunainen A., Kripke D.F., Endo T. Light therapy for non-seasonal depression // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 2. – CD004050.
72. Wehr T.A., Sack D.A., Rosenthal N.E. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania // Amer J Psychiatr. – 1988. – Vol. 144. – P. 1602–1603.
73. Wehr T.A., Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action // Pharmacopsychiatr. – 1982. – Vol. 15. – P. 31–39.
74. Wehr T.A., Turner E.H., Shimada J.M. et al. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep // Biol Psychiatry. – 1998. – Vol. 43 (11). – P. 822–828.
75. Wilder-Smith A., Mustafa F.B., Earnest A. et al. Impact of partial sleep deprivation on immune markers // Sleep Med. – 2013. – Vol. 14 (10). – P. 1031–1040.
76. Wirz-Justice A., Benedetti F., Berger M. et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders // Psychol. Med. – 2005. – Vol. 35(7). – P. 939–944.
77. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy / 2nd rev. ed. – Basel: Karger, 2013. – 124 p.
78. Wirz-Justice A., Quinto C., Cajochen C. et al. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light // Biol Psychiatry. – 1999. – Vol. 45 (8). – P. 1075–1077.
79. Wu J.C., Bunney W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis // Am J Psychiatry. – 1990. – Vol. 147 (1). – P. 14–21.
80. Wu J.C., Kelsoe J.R., Schachar C. et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 66 (3). – P. 298–301.

CHRONOBIOLOGICAL APPROACH TO THERAPY OF AFFECTIVE DISORDERS

Simutkin G.G.

Institution of Russian Academy of Medical Sciences Mental Health Research Institute of Siberian Branch of RAMSci, Tomsk

SUMMARY. In this review the historical, clinical and therapeutic aspects of the basic methods of chronotherapy in affective disorders have been considered: bright light therapy, dark therapy, sleep deprivation and sleep phase shift. These methods are most commonly used in clinical practice in combination with each other or with other pharmacological, non-pharmacological treatment of affective disorders. Clinical efficacy and tolerability of chronotherapy makes it an important clinical tool.

KEY WORDS: affective disorder, seasonal depression, chronotherapy, light and dark therapy, sleep deprivation, sleep phase shift.

CONTACTS: simutkin@pochta.ru