

Т.Г. Вознесенская
ММА им. И.М. Сеченова

Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях

DEPRESSION IN CEREBROVASCULAR DISEASES

T.G. Voskresenskaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The paper discusses the topical problem of depression in cerebrovascular diseases. It shows its possible causes, mechanisms of occurrence, clinical picture and negative impact on the course of cerebrovascular disease and recovery of neurological functions. There is a bilateral association between stroke and depression: on the one hand, stroke is a risk factor for the development of depression and, on the other, depression is a both direct and indirect risk factor for the development of stroke. on the other. The vascular depression concept by G.S. Alexopoulos and its main points are discussed. The author gives her own data on the prevalence of depression in dyscirculatory encephalopathy with non-dementia cognitive disorders. She gives prove that a neurologist should diagnose and treat depression and to choose antidepressants for its treatment.

Key words: depression, stroke, cognitive disorders, cerebrovascular diseases, antidepressants

Tatyana Gratsievna Voznesenskaya: vtatiana@mmascience.ru

Широкая распространенность депрессии при неврологических заболеваниях вызывает необходимость активного обсуждения этой проблемы неврологами. Диагностика депрессии в неврологической практике объективно затруднена из-за преобладания стертых хронических форм депрессии, атипичных депрессий, субсиндромальных депрессивных состояний и «перекрывающихся» общих симптомов депрессии и неврологических заболеваний [1, 2]. Кроме того, неврологи недостаточно нацелены на диагностику депрессии у больных с неврологическими нарушениями.

Необходимость выявления и лечения депрессии в неврологии вызвана следующими основными причинами:

- депрессия всегда видоизменяет и ухудшает течение неврологического заболевания;
- депрессия существенно ограничивает возможности реабилитации больного;
- депрессия значительно снижает качество жизни пациента;
- длительно существующая, нелеченая депрессия служит фактором риска развития нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний [2–7].

Причинно-следственные связи депрессии и органического неврологического заболевания могут быть различны. Далеко не всегда депрессия является «психологическим ответом» на неврологический дефект. Неврологу необходимо иметь в виду, что в ряде случаев она бывает таким же прямым следствием (симптомом) органического поражения головного мозга, как двигательные, когнитивные, чувствительные расстройства. Это наиболее очевидно при рассмотрении депрессии при цереброваскулярных заболеваниях.

При сосудистых поражениях мозга депрессия — самый распространенный психопатологический симптом. Чаще всего она возникает после перенесенного инсульта, но почти так же регулярно определяется у пациентов с транзиторными ишемическими атаками, мультиинфарктными состояниями, хронической церебральной ишемией. Встречаемость депрессии при различных цереброваскулярных заболеваниях достаточно вариабельна. Например, депрессия при сосудистой деменции наблюдается в 30–71% случаев [8]. Постинсультную депрессию отмечают у 30–50% пациен-

тов [1, 2, 9]. В общей популяции пациентов, перенесших инсульт, депрессию диагностируют у 30–44% больных; в отделениях интенсивной терапии — у 25–47%; в отделениях реабилитации — у 35–72%. Пик возникновения депрессии приходится на первые 3–6 мес после перенесенного инсульта, причем у 46% больных она развивается в первые 2 мес и только у 12% — через год [2, 10–12]. Длительность постинсультной депрессии обычно составляет от 12 до 18 мес. Статистические данные колеблются и в зависимости от выраженности депрессии. Так, большая депрессия встречается у 0–25% постинсультных больных, а малая депрессия гораздо чаще — у 10–30% [13]. Доказано, что депрессия негативно влияет на когнитивные функции, повседневную активность пациента и повышает риск смертности в первый год после инсульта [2, 12, 14, 15]. В работе Р. Morris и соавт. исследовалась выживаемость больных после перенесенного инсульта в зависимости от наличия или отсутствия у них депрессии. Авторы в течение 10 лет наблюдали 91 пациента, перенесшего инсульт [15]. Исследование показало, что в группе больных без депрессии через 10 лет выжили 59% пациентов, а в группе с депрессией — только 30%. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Таким образом, пациенты, перенесшие инсульт, если у них имеется депрессия, умирают в 3,4 раза чаще, чем пациенты без депрессии.

Для понимания происхождения постинсультной депрессии были проведены многочисленные исследования, которые убедительно показали, что возникновение депрессии при инсульте зависит в основном не от тяжести неврологического дефекта, а от локализации очага [2, 11, 14, 16, 17]. Так, депрессия достоверно чаще формируется при локализации инсульта в области фронтальной дорсолатеральной коры и базальных ганглиев левого полушария, чем в других областях левого полушария и при правополушарном инсульте. При поражении левого полушария характерно раннее возникновение депрессии — в первые 10 дней заболевания. При поражении правого полушария депрессия формируется не только достоверно реже, но и значительно позднее — обычно не ранее чем через год после инсульта. Депрессия гораздо чаще (82%) возни-

кает при инсульте в бассейне средней мозговой артерии и только в 20% случаев при инсульте в вертебрально-базилярном бассейне.

Эти наблюдения подтверждают, что в происхождении постинсультной депрессии первостепенное значение имеет именно локализация инсульта, и это позволяет рассматривать постинсультную депрессию как симптом инсульта, а не только как психологический ответ на инвалидизирующую пациента болезнь.

В настоящее время инсульт представляется, с одной стороны, как один из существенных факторов риска развития депрессии. С другой стороны, длительно существующая, нелеченая депрессия служит как независимым фактором риска развития инсульта после контролирования других факторов (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, заболевания сердца, курение), так и опосредованным фактором — через увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [4–7]. Патогенное влияние депрессии реализуется главным образом через гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [2, 8, 18–26]. Гиперактивность ГГНС проявляется гиперактивностью кортикотропин-рилизинг-фактора, аденокортикотропного гормона и кортизола, приводящей к снижению синтеза мозгового нейротрофического фактора, изменению метаболизма фосфолипидов, значительному изменению чувствительности глутаматных NMDA- и AMPA- рецепторов с усилением цитотоксического действия на нейроны глутамата, нарушению кальциевого гомеостаза, ингибции транспорта глюкозы и повышению выработки свободных радикалов. Предполагается, что при депрессии именно эти механизмы лежат в основе нарушения нейропластических процессов в ЦНС и повышают риск развития инсульта. Способность депрессии провоцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний и тем самым являться одновременно и опосредованным фактором риска ишемического инсульта реализуется с помощью 3 взаимосвязанных механизмов, специфических для длительной депрессии.

- Гиперактивация ГГНС проявляется повышением уровня кортизола, который способствует развитию атеросклероза и оказывает аритмогенное действие.
- Симпатoadреналовая активация способствует вазоконстрикции и активации тромбоцитов, а также повышает частоту сердечных сокращений.
- Повышение маркеров воспаления в сыворотке крови: С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 и интерлейкина 6 [2, 25].

Таким образом, четко прослеживается двусторонняя связь между инсультом и депрессией: с одной стороны, инсульт служит фактором риска развития депрессии, а с другой — депрессия является как прямым, так и опосредованным фактором риска развития инсульта.

В связи с очень частой коморбидностью депрессии и цереброваскулярных заболеваний в 1997 г. G.S. Alexopoulos и соавт. и K.R.R. Krishnan и соавт. сформулировали концепцию сосудистой депрессии [27–30]. Ее основное положение: ишемические изменения в мозге могут вызывать депрессию. Для сосудистой депрессии характерно начало в позднем возрасте — после 64 лет (при этом в анамнезе у пациентов не наблюдались депрессивные эпизоды, т.е. речь идет о депрессии, впервые возникшей в позднем возрасте). Основным признаком сосу-

дистой депрессии — это одновременное начало депрессии и доказанного (клинически и нейровизуализационно) цереброваскулярного заболевания. У пациентов с данным видом нарушения отмечаются потеря интересов и возможности получать удовольствие, психомоторная заторможенность, у них отсутствуют такие типичные проявления депрессии, как чувство вины и тоски. Апатия — одна из самых характерных черт сосудистой депрессии. Она проявляется дефицитом побуждений с утратой жизненного тонуса, потерей инициативы, отрешенностью от прежних желаний, вялостью, безразличием ко всему окружающему, безучастностью к своему положению. Очень характерны легкие или умеренные когнитивные расстройства. По данным G.S. Alexopoulos и соавт. [27, 31], у подавляющего большинства больных с сосудистой депрессией отмечается снижение не только внимания и памяти, но и исполнительских функций: планирования, организации последовательности действий, резюмирования, нарушение спонтанного воспроизведения информации при сохранности опосредованного воспроизведения.

Клиническая картина сосудистой депрессии имеет и другие особенности. Нередко собственно депрессивная симптоматика имеет стертую форму и скрывается за соматическими проявлениями депрессии — нарушениями сна, аппетита, повышенной утомляемостью, снижением энергии. Кроме того, пациенты пожилого возраста с сосудистой депрессией зачастую отрицают такую характерную для депрессии черту, как сниженное настроение [32, 33]. На первый план выходят жалобы на необъяснимые соматические неприятные ощущения, чувство беспомощности, безнадежности, беспокойства, замедленность движений, повышенную раздражительность. Не просто оценить в пожилом возрасте и такой характерный для депрессии симптом, как ангедония (снижение или утрата чувства удовольствия от того, что раньше доставляло удовольствие). С возрастом по мере снижения физических и умственных возможностей пациента, связанного с соматическими и/или неврологическими заболеваниями, ухудшением зрения или слуха, происходит естественное изменение круга его интересов. Выявляя ангедонию, это следует иметь в виду и обязательно оценивать простые виды деятельности, которые приносили удовольствие пациенту в недавнем прошлом: просмотр телевизионных передач, прогулки, общение с родственниками и т. д., другими словами, следует учитывать физические и когнитивные резервы пациента.

Обобщив данные многочисленных клинико-визуализационных исследований пациентов при депрессиях с поздним началом, G.S. Alexopoulos и соавт. доказывают основополагающую роль в происхождении депрессии снижения объема субкортикальных и лимбических структур, включая подколленную область передней цингулярной борозды, головки хвостатого ядра, скорлупы, гиппокампа и амигдалы [27, 31]. Самые значительные повреждения белого вещества при поздних депрессиях обнаруживаются в подкорковых структурах и их фронтальных проекциях, в основном в орбитофронтальной коре. Фронтостриарная дисфункция, по мнению авторов, играет патогенетическую роль в происхождении депрессии с поздним началом и объясняет одновременное снижение исполнительских функций.

Отдельная сложная проблема заключается в частом сочетании депрессивных расстройств с когнитивным дефектом, наблюдаемом при цереброваскулярной патологии. Для изучения

этой проблемы нами исследованы 19 пациентов в возрасте от 58 до 84 лет с дисциркуляторной энцефалопатией, основным проявлением которой были недементные когнитивные расстройства [34]. У 79% пациентов выявлены депрессивные расстройства, у 53% больных они имели клинически значимый характер и соответствовали критериям диагноза малой депрессии. Депрессия сочеталась с другими психопатологическими расстройствами, прежде всего с тревогой, апатией, нарушениями сна, повышенной раздражительностью. Выявленные эмоционально-личностные нарушения отрицательно влияли в основном на функцию внимания больных. Существенно, что максимальное негативное влияние на качество жизни оказывали не расстройства когнитивных функций, а психопатологические состояния, особенно депрессия (уровень корреляции 0,66). У 73% больных депрессия возникла впервые в пожилом возрасте одновременно с когнитивными проблемами и цереброваскулярным заболеванием, что позволяет расценивать ее как симптом дисциркуляторной энцефалопатии.

Таким образом, неврологу необходимо тщательно оценивать состояние эмоционально-личностной сферы у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. После выявления депрессии следует решить, в каких случаях вести и лечить больного самостоятельно, а в каких — обращаться к психиатру. Невролог может лечить сам только «малую» депрессию, при которой основные симптомы (подавленное настроение и ангедония) выражены слабо и сопровождаются дополнительными симптомами (не менее 2, но не более 4), при этом не наблюдается значительной социальной дезадаптации [1, 2, 35]. Также в компетенцию неврологов входит и ведение пациентов с субсиндромальной депрессией — депрессивными расстройствами, которые по клиническим характеристикам не попадают под диагностические критерии даже легкого депрессивного эпизода.

Обязательна консультация психиатра в следующих случаях: любой депрессивный эпизод с суицидальными мыслями; любой большой депрессивный эпизод, особенно с психотическими расстройствами; при отсутствии терапевтического ответа на адекватный курс лечения антидепрессантами в оптимальных терапевтических дозах; биполярное депрессивное расстройство.

Основными способами лечения депрессии у больных с цереброваскулярными заболеваниями являются психотерапия и назначение антидепрессантов. Антидепрессанты не только нормализуют психическую сферу, но и улучшают когнитивные функции, увеличивают повседневную активность, ускоряют восстановление неврологических функций, снижают риск смерти после инсульта [2, 36–40]. Такие широкие возможности антидепрессантов прежде всего связаны с их сложным механизмом действия [24, 38, 41]. Так, антидепрессанты не только нормализуют уровень моноаминов и состояние рецепторов постсинаптической мембраны, но и снижают гиперактивность ГНС, нормализуют факторы выживания и роста клеток (циклический аденозинмонофосфат — цАМФ и цАМФ-реактивный элементсвязывающий протеин), увеличивают синтез мозгового нейротрофического фактора (BDNF), нормализуют активность NMDA-рецепторов в гиппокампальных нейронах и восстанавливают взаимодействие глутаматергических и моноаминергических систем, улучшают нейропластичность.

При выборе антидепрессанта для больного с цереброваскулярным заболеванием необходимо избегать назначения

препаратов, которые могут вызывать ортостатическую гипотензию или, напротив, повышать АД, нарушать когнитивные функции, обладать кардио- и гепатотоксичностью, иметь выраженные лекарственные взаимодействия, вызывать поведенческую токсичность, быть опасными для жизни при передозировке [39–41]. Поэтому не рекомендуется назначать пожилым больным с цереброваскулярными заболеваниями трициклические антидепрессанты. Приоритетными для лечения депрессии у этого контингента больных являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам. Назначать антидепрессант следует в оптимальных терапевтических дозах и на срок не менее полугода. Наиболее современным представителем антидепрессантов этой группы с оптимальной клинической эффективностью и одновременно хорошей переносимостью и минимальным лекарственным взаимодействием считается эсциталопрам (ципралекс).

Обсуждаемая тема настолько актуальна при лечении пациентов, перенесших инсульт, что в последние годы многие исследователи предпринимали попытки назначения антидепрессантов у постинсультных больных без депрессии, когда антидепрессант использовался для превентивного лечения еще не возникшей депрессии [36–37]. Наиболее интересна работа R.G. Robinson и соавт., которые наблюдали и лечили эсциталопрамом пациентов, перенесших инсульт и не страдавших депрессией [36]. В исследование было включено 175 пациентов (средний возраст — 62 года) в первые 3 мес после инсульта. Больные были распределены на 3 сопоставимые по возрасту и тяжести инсульта группы. Пациентам 1-й группы ($n=59$) был назначен эсциталопрам в дозе 5–10 мг/сут; 2-й группы ($n=58$) — плацебо и 3-й группы ($n=58$) — психотерапия. Период лечения и наблюдения составил 12 мес. Проведенное исследование показало, что в 1-й группе больных, получавших эсциталопрам в течение года, депрессия развилась только у 8,5% пациентов, что было статистически достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах. Так, в группе плацебо депрессия развилась у 22,4%, а в группе психотерапии — у 11,9% больных. Исследование продемонстрировало очень важный результат: у пациентов без профилактической терапии эсциталопрамом в 4,5 раза чаще развивается депрессия. Превентивное назначение антидепрессантов у больных с инсультом без депрессии, к сожалению, пока широко не практикуется. В настоящее время у больных с цереброваскулярной патологией необходимо лечить только уже выявленную депрессию.

Таким образом, депрессия является фактором риска развития цереброваскулярной патологии, она очень часто сосуществует с цереброваскулярными заболеваниями, может быть непосредственным симптомом сосудистого поражения мозга, ухудшает повседневную активность, негативно влияет на течение основного неврологического заболевания, замедляет восстановление неврологических функций. Своевременное и адекватное лечение депрессии позволяет добиться более быстрого и полного восстановления неврологических функций у больных с сосудистыми нарушениями и повышает качество жизни. При выборе антидепрессанта для лечения депрессии у пациентов с цереброваскулярной патологией следует отдавать предпочтение препаратам с минимальными побочными эффектами и взаимодействием с лекарственными средствами из группы СИОЗС.

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2007;197 с.
2. Kanner A.M. Depression in neurological disorders. *Lundbec Inst* 2005. 161 p.
3. Jorm A.F. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000;46(4):219–27.
4. May M., McCarron P., Stansfeld S. et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 2002;33:7–12.
5. Larson S.L., Owens P.L., Ford D., Eaton W. Depressive disorder dysthymia and risk of stroke. Thirteen year follow-up from the BECAS. *Stroke* 2001;32:1979–83.
6. Everson S.A., Roberts R.E., Goldberg D.E. et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29 year period. *Arch Intern Med* 1998;158(10):1133–8.
7. Jonas B.S., Mussolino M.E. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000;62:463–71.
8. Ballard C., Neill D., O'Brien J. et al. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and association *J Affect Disorders* 2000;59(2):97–106.
9. Wade D.T., Legh-Smith J., Hewer R.A. Depressed mood after stroke, a community study of its frequency. *Br J Psychiatry* 1987;151:200–5.
10. Robinson R.G. Poststroke depression. Prevalence, diagnosis, treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:376–87.
11. Lavretsky H., Kumar A. Depressive disorders and cerebrovascular disease. In: *Vascular disease and affective disorders*. Eds by E. Chiu, et al. London: Martin Dunitz, 2002;127–43.
12. Schramke C.J. Methodology of staging affective disorders in cerebrovascular disease. In: *Vascular disease and affective disorders*. Eds by E. Chiu et al. London: Martin Dunitz, 2002;117–26.
13. Chemerinski E., Robinson R. The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatic* 2000;41:5–14.
14. Steffens D.S., Krishnan K.R.R. Basal ganglia and mood disorders. In: *Vascular Disease and Affective disorders*. Eds by E. Chiu et al. London: Martin Dunitz 2002;171–88.
15. Morris P.L.P. Robinson R.G., Andrezegewski P. et al. Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993;150(1):124–9.
16. Cummings J.L., Mega J.L. Disturbances of mood and affect cerebrovascular disease. In: J.L. Cummings, J.L. Mega, eds. *Neuropsychiatric and behavioural neuroscience* NY Oxford Univ Press, 2003; 206.
17. Robinson R.G., Szelata B. Mood changes following left hemisphere brain injury. *Ann Neurol* 1981;91:447–53.
18. Bondy B. Pathophysiology of depression. In: *Dialogues in clinical neuroscience* 2002;4(1):7–20.
19. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:115–8.
20. McEwen B.S. Structural plasticity of the adult brain...In: *Dialogues in clinical neuroscience. Neuroplasticity* 2004;(2):119–35.
21. McEwen B.S. Mood disorder and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003;54:200–7.
22. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A. et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19(12):5034–43.
23. Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1516–8.
24. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology of depression and Bipolar disorder*. Cambridge: Cambridge university press 2000; 175 p.
25. Wayne Drevets C. Neuroplasticity in mood disorders. In: *Dialogues in clinical neuroscience. Neuroplasticity* 2004;6(2):199–216.
26. Lesperance F., Frasere-Smith N. Juneau M. et al. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000;160:1354–60.
27. Alexopoulos G.S., Bruce M.L., Silbersweig D. et al. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues in clinical neuroscience. Depression in the elderly* 1999;1(2):68–80.
28. Alexopoulos G.S., Meners B.S., Young R.C. et al. «Vascular depression» hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915–22.
29. Krishnan K.R.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-defined vascular depression *Am J Psychiatry* 1997;154:497–501.
30. Taylor W.D., Steffens D.C. Krishnan K.R.R. Vascular depression: a new subtype of depressive disorders? In: *Vascular Disease and Affective disorders*. Eds. by E. Chiu et al. 2002;149–60.
31. Alexopoulos G.S. New concepts for prevention and treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:835–8.
32. Gallo J.J., Rabins P.V. Depression without sadness — alternative presentation of depression in late life. *Am Family Physician* 1999;60(3):11.
33. Rao R. Cerebrovascular diseases and late life depression: an old association revisited. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(5):419–33.
34. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. *Неврол журн* 2009;14(3):49–55.
35. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М., 2000;160 с.
36. Robinson R.G., Jorge R.E., Moser D.J. et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression. *JAMA* 2008;299(20):2391–400.
37. Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G. Preventing of poststroke depression. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:296–303.
38. Kasper S. Neuroplasticity and the Treatment of Depression. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2006; 2 (Suppl.2):14–20.
39. Chemerinski E., Robinson R., Kosier J.T. The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:421–5.
40. Baldwin R.C. Management of affective disorders in cerebrovascular disease. In: *Vascular disease and affective disorders*. Eds by E. Chiu et al. London: Martin Dunitz, 2002;9:245–65.
41. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА, 1995; 565 с.