На правах рукописи

Иванова Яна Анатольевна

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕХНОЛОГИЙ СВЕТОЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Специальность 19.00.02 – Психофизиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении "Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины" (НИИФФМ)

Научные руководители: акад. РАН Л.И.Афтанас (НИИФФМ), д-р мед. наук К.В.Даниленко (НИИФФМ)

Официальные оппоненты:

Куликов Вячеслав Юрьевич, д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры нормальной физиологии и основ безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного медицинского университета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ Психического здоровья Томского НИМЦ

Ведущее учреждение:
Федеральное государственное бюджетное уреждение науки Федеральный исследовательский центр "Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук" (г. Сыктывкар)

Защита диссертации состоится "_____" _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.014.02 при НИИФФМ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИФФМ.

Автореферат разослан "_____" _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д-р биол. наук Мельников Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Депрессия – распространенное психическое расстройство, возникающее в течение жизни примерно у 11% населения (Lim et al., 2018). Является одной из ведущих патологий по показателю количества "потерянных лет жизни" (DALY; World Health Organization, 2015).

При всех типах и вариантах течения депрессии показана фармакотерапия антидепрессантами, которая, однако, эффективна лишь в 40-70% случаев (по результатам мета-анализов; Kasper, Montgomery, 2013), отчасти потому, что биологический механизм депрессии неясен (Иванова С.А. с соавт., 2018). В мире используются и разрабатываются немедикаментозные подходы к лечению, среди которых – электросудорожная терапия, светолечение, депривация сна, транскраниальная магнитная стимуляция, акупунктура (Dirmaier et al., 2012).

Светолечение – метод, который используется с 1984 года (Rosenthal et al., 1984). Несмотря на то, что механизм светолечения неизвестен, оно доказало свою эффективность и является методом выбора при сезонной рекуррентной депрессии (Lam, Levitt, 1999; Golden et al., 2005). При несезонной депрессии светолечение также признано эффективным (мета-анализ Golden et al., 2005, проведенный по инициативе Американской психиатрической ассоциации), не уступая в этом стандартным антидепрессантам (мета-анализ Geoffroy et al., 2019) и, в некоторых случаях, превосходя их (например, в сравнении с флуоксетином; Lam et al., 2016), особенно в скорости наступления улучшения. Светолечение предпочтительнее фармакотерапии и в плане нежелательных явлений: по их перечню, выраженности (явления тяжелой или средней степени выраженности не встречаются) и частоте возникновения.

Стандартом светолечения является яркий люминесцентный свет от светового прибора при нахождении перед ним на расстоянии 30-50 см в течение 30-45 минут утром (Wirz-Justice et al., 2013). Свет действует через глаза. Альтернативным способом является имитация рассвета при помощи светильника с автоматическим постепенным нарастанием яркости во время сна перед звонком будильника (Terman et al., 1989). Мета-анализ 5 плацебо-контролируемых исследований свидетельствует об эффективности данного типа светолечения при сезонной (зимней) депрессии (Golden et al., 2005). Однако, насколько искусственный рассвет эффективен в сравнении со стандартным лечением ярким светом, не выяснено, так как ранее выполненные исследования (Avery et al., 2001; Lingjaerde et al., 1998; Terman, Terman, 2006) дали все три возможных варианта ответа на поставленный вопрос. При этом исследования проводились на параллельных группах пациентов. Лишь в одном исследовании проведено "прямое" сравнение, когда один и тот же пациент получал оба типа светолечения, но количество пациентов в нем было недостаточным для получения достоверного вывода (Avery et al., 1992).

Экономить время позволяет также другой способ светолечения ярким светом – с помощью использования световых комнат. В отличие от портативных световых приборов, такой способ возможен только в медицинских учреждениях.

Светолечение используется не только самостоятельно, но и в комбинации с другими методами, что актуально при несезонной депрессии, для которой светолечение не является методом выбора. Светолечение сочетается с психофармакотерапией (10 исследований, включенных в мета-анализ Penders et al., 2016), депривацией сна (14 исследований, авторский анализ), транскраниальной магнитной стимуляцией (одно исследование, на 6 пациентах; Mania, Kaur, 2019). Сочетание с депривацией сна особенно актуально, поскольку улучшение от депривации, достигаемое наутро у 30-50% пациентов (Boland et al., 2017; механизм неизвестен), не стойко и обычно нивелируется после ночи восстановительного сна. Улучшение может быть продлено назначением адъювантного курса светолечения (Neumeister et al., 1996). С момента опубликования первых результатов (Wehr et al., 1985), выполнено 14 исследований эффективности "комбинированной хронотерапии". Исследования различались по протоколам воздействия – полная или частичная депривация сна, однократная или трехкратная на протяжении недели, различные характеристики световоздействия. Остается актуальной разработка стандартного хронотерапевтического протокола – с характеристиками, определяющими оптимальное соотношение его антидепрессивной эффективности и переносимости пациентами. В ранних протоколах не использовался свет, обогащенный синей частью спектра, к которому наиболее чувствительны относительно недавно открытые меланопсиновые фоторецепторы глаза (Provencio et al., 2000), опосредующие физиологическое действие света на организм. Данные фоторецепторы связаны нервным путем в том числе с недавно обнаруженной перихабенулярной областью с последующей нервной передачей в центры мозга, регулирующие настроение (Fernandez et al., 2018). Исследования, проведенные у пациентов с зимней депрессией, свидетельствуют о том, что меланопсиновая фоторецепция может играть существенную роль в опосредовании светотерапевтического эффекта (Meesters et al., 2018).

Эффект от проводимого антидепрессивного лечения измеряется с помощью специализированных шкал, среди которых наиболее используемой является шкала депрессии Гамильтона (Bech, 2006). Шкала дополнена 8 пунктами для оценки "атипичных" симптомов зимней депрессии (повышение массы тела, гиперсомния и т.д.); есть версии как для заполнения врачами, так и пациентами (SIGH-SAD-SR). Объективных биомаркеров динамики, обладающих необходимой специфичностью, чувствительностью и точностью, не найдено (Иванова с соавт., 2018), но среди кандидатов – нейротрофический фактор мозга (BDNF), отражающий процессы нейрогенеза. Концентрация BDNF в крови у пациентов с депрессией в среднем по группе снижена (Molendijk et al., 2014), повышается в результате лечения антидепрессантами (Zhou et al., 2017) и коррелирует со шкальными оценками

динамики (Brunoni et al., 2008), однако, мощность этих результатов, по данным выполненных мета-анализов, невысокая.

Механизм антидепрессивного действия яркого света по большей части неизвестен. В ранних исследованиях клинически отмечено "энергезирующее" действие света, приводящее к повышению энергичности и снижению потребности во сне (Kasper et al., 1988; Putilov, Danilenko, 1998). Отмечено немедленное действие света, особенно синей части спектра, на уровень энергичности и бодрствования (обзор в: Souman et al., 2018). Возможно, одним из механизмов действия света на лиц с зимней депрессией является усиление энергообмена. Проведенные исследования, тем не менее, принесли противоположные результаты влияния недельного курса светолечения при зимней депрессии на энергообмен (по потреблению кислорода в покое, измеренном оксиспирографически; Gaist et al., 1990; Pinchasov et al., 2000). Для оценки изменения энергообмена, помимо относительно прямых методов, коим является оксиспирография, можно использовать непрямые методы – измерение показателей активности вегетативной нервной системы и эндокринной системы, каждая из которых и во взаимосвязи одна с другой регулирует метаболические процессы в организме. Выполнено немало исследований по оценке *немедленного* действия света на показатели активности данных систем – электрическую активность симпатического нерва, частоту сердечных сокращений, показатели вариационной пульсометрии, концентрацию альфа-амилазы, кортизола, ТТГ в биологических жидкостях, температуру тела. Однако, результаты по большей части неоднозначны (частично обобщено в: Oldham, Ciraulo, 2014; Danilenko, Sergeeva, 2015; Daneault et al., 2016), а на лицах с депрессией такие исследования не проводились вовсе.

Выполненная диссертационная работа направлена на изучение психофизиологических эффектов светотерапии в технологиях искусственного рассвета и модифицированного курса тройной хронотерапии при их использовании у пациентов с депрессией, оценку немедленного действия света на энергообмен как возможный психофизиологический механизм его "энергезирующего" воздействия.

Цель исследования: оценить психофизиологические эффекты новых светотерапевтических технологий – искусственного рассвета (технология 1) и яркого света в комбинации с неполной депривацией сна и сдвигом его начала (технология 2).

Задачи исследования:

1. Изучить клинические психометрические показатели действия и комплаентность технологии искусственного рассвета (светового стимула, имитирующего рассвет по нарастанию интенсивности) в сравнении со стандартным ярким светом на модели сезонной дерессии.

2. Изучить вклад фактора яркого белого света, обогащенного синей частью спектра, в антидепрессивную эффективность модифицированного 6-дневного курса тройной хронотерапии, состоящей из поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна, по данным специализированных шкал и концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF) в крови.

3. Изучить немедленное действие яркого белого света (в сравнении с неярким красным) на психометрические показатели (настроение, энергичность, уровень бодрствования) и прямые и непрямые показатели энергообмена (потребление кислорода в покое, частоту сердечных сокращений, концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне) у лиц с депрессией.

В соответствии с поставленными задачами выполнено 3 исследования (№№ 1, 2 и 3).

Научная новизна. Впервые установлена с помощью использования перекрестного дизайна равная терапевтическая эффективность искусственного рассвета и яркого света в лечении зимней депрессии, а также значимо не различающиеся по частоте предпочтения пациентами каждого из двух методов. Факторами, значимо отличающими комплаентность к искусственному рассвету, являются экономия времени, комфортность воздействия и меньшая выраженность депрессии (на уровне тенденции).

Во впервые опробованном новом, модифицированном 6-дневном курсе тройной хронотерапии (поздняя частичная депривацией сна, длительные сеансы светотерапии, сдвиг начала сна) показана важность света, обогащенного синей частью спектра, в достижении терапевтического эффекта и удовлетворительная комплаентность со стороны пациентов с депрессивным расстройством.

Впервые изучено немедленное действие яркого света на энергообмен (потребление кислорода, частоту сердечных сокращений, концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне) как один из потенциальных механизмов немедленного стимулирующего действия света на уровень энергичности и бодрствования (выявленного в данной работе и известного из литературы). В примененном дизайне исследования не выявлено, что яркий свет оказывает немедленное действие на измеряемые показатели как у лиц с зимней депрессией, так и у сезононезависимых лиц.

Обнаружен более низкий уровень альфа-амилазы в слюне у пациентов с зимней депрессией, что можно рассматривать в качестве индикатора относительного снижения утренней активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Научно-практическая значимость. Выполненная работа обосновывает использование искусственного рассвета как альтернативного к стандартному методу лечения ярким светом сезонной депрессии. У данного метода отсутствуют побочные эффекты и имеются неклинические преимущества перед ярким светом.

Выполненная работа также обосновывает использование для лечения депрессии яркого света, обогащенного синей частью спектра, в модифицированном 6-дневном курсе тройной хронотерапии, состоящей из поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна. Данный протокол является щадящим для пациента, позволяя минимизировать нежелательные явления полной депривации сна.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Искусственный рассвет (световой стимул, имитирующий рассвет по нарастанию интенсивности) не уступает стандартному яркому свету по антидепрессивной эффективности и по предпочтению пациентами (обусловленному экономией времени, комфортностью воздействия, у пациентов с тенденцией к менее выраженной депрессии).

2. Использование яркого света с обогащением в синей части спектра увеличивает антидепрессивную эффективность модифицированного 6-дневного курса тройной хронотерапии (комбинации поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна) согласно специализированным шкалам (но не концентрации нейротрофина BDNF в крови); данный лечебный протокол хорошо переносится пациентами.

3. Немедленное повышение уровня бодрствования в ответ на световоздействие не связано с энергообменом, показатели которого (потребление кислорода в покое, частота сердечных сокращений, концентрация кортизола и альфа-амилазы в слюне) не изменяются у здоровых лиц и у женщин с сезонной депрессией; у последних концентрация альфа-амилазы в слюне снижена, свидетельствуя о более низкой активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Апробация работы и внедрение результатов. Работа выполнена в НИИФФМ в рамках поискового научного исследования 2015 года, проекта программы Президиума РАН "Аффективная нейронаука" 2016-18 гг., научной темы ФНИ № АААА-А16-116021010228-0. Основные результаты представлены на 26-й встрече международного Общества светолечения и биоритмов (SLTBR), Вена, Австрия, 27–29 июня 2014 года (исследование №1), 27-й встрече SLTBR, Сан-Диего, США, 27–29 июня 2015 года (исследование №3), Международном конгрессе "Биотехнология: состояние и перспективы развития. Науки о жизни", 25-27 февраля 2019, Москва (исследование №2).

Искусственный рассвет используется вне исследовательских программ у лиц с сезонной зависимостью, обращающихся в клинику НИИФФМ, и пациентами самостоятельно. Метод модифицированной тройной хронотерапии используется у пациентов с депрессией, госпитализируемых в клинику НИИФФМ.

Личный вклад автора. Исследования №1 и №3: автор лично отобрала и провела через исследование ~75% исследованных, непосредственно курировала психометрическое оценивание пациентами своего состояния, сбор ими биологического материала (слюны) для анализа, процесс световоздействия, участвовала в оксиспирографическом обследовании, анализе проб слюны, в вводе, первичной обработке, анализе и интерпретации полученных данных. Исследование №2: автор курировала выполнение исследования в клинике, обрабатывала данные многодневной актиметрии (двигательной активности) пациентов, участвовала в анализе и интерпретации полученных данных.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах, содержит 15 таблиц и 12 рисунков, включает главы Введение, Обзор литературы, Объекты и методы исследования, Результаты, Обсуждение, Заключение, Выводы, Благодарность, Список литературы. Список литературы состоит из 6 отечественных и 168 зарубежных источников.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа включает 3 исследования: "Искусственный рассвет", "Депривация сна + свет", "Немедленное действие света на энергообмен" (таблица 1). На выполнение всех исследований получено разрешение локального этического комитета.

Таблица 1. Исследования, входящие в диссертационную работу.

Технология /раздел работы	Годы выполнения	Численность группы	Дизайн	Условия
1. "Искусственный рассвет"	1998–2005*, 2012–2014	40 пациентов	перекрестный	домашние
2. "Депривации сна + свет"	2016–2018	35 пациентов	параллельный	стационар
3. "Немедленное действие света на энергообмен"	27.01–06.03.2014	10 пациентов 10 контроля	перекрестный	лаборатория
ИТОГО		95 человек		

* в данные годы исследование выполнялось одним из руководителей работы (11 пациентов)

Обследованные

Критерии отбора:

1. Общие

критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- удовлетворительное и стабильное состояние соматического здоровья; в случае наличия хронических заболеваний – состояние компенсации, с подобранной дозой постоянно принимаемых препаратов, точкой приложения которых не являются биологические процессы в мозге (психоэмоциональная сфера) или общий метаболизм;
- регулярный сон с 22:00-1:00 до 6:00-9:00.

критерии невключения:

- серьезные и/или некомпенсированные заболевания;
- беременность, кормление грудью;
- пересечение более чем 2-часовых временных поясов и перенесенные острые заболевания в течение последних трех недель;
- противопоказания к светолечению: макулодистрофия сетчатки, отслойка сетчатки в анамнезе, высокое артериальное давление (САД>180 мм рт. ст.) в

анамнезе; прием фотосенсибилизирующих препаратов – нейролептиков, противомалярийных, антиревматических средств, препаратов зверобоя;

• клинически значимые патологические данные, состояния и обстоятельства, которые, по мнению исследователя, негативно повлияют на благополучие участника или ход исследования.

2. Дополнительные критерии для лиц с зимней депрессией

критерии включения:

• диагноз Большого Депрессивного Расстройства (БДР) с сезонным паттерном, зимнего типа (согласно классификации DSM-IV; APA, 1994; код МКБ-10 – F33.9);

• текущий депрессивный эпизод (согласно классификации DSM-IV и опроснику SIGH-SAD-SR ≥ 16 баллов, из которых минимум 10 баллов по 21-пунктной шкале Гамильтона и минимум 6 – по дополнительным 8 вопросам на "атипичные" симптомы; Williams et al., 1998) – *необязателен для исследования №3*;

• *для исследования №3* – женщины из исследования №1, получившие недельный курс светолечения с положительным эффектом;

критерии невключения:

• другие психические расстройства (согласно структурированному опросу M.I.N.I.; Sheehan et al., 1998);

• суицидальные планы и намерения;

• антидепрессивное или иное начатое лечение – в течение ≥ 2 недель;

3. Дополнительные критерии для лиц с несезонной депрессией

критерии включения:

• диагноз БДР, одиночный эпизод или рекуррентное или персистирующее, с меланхолическими или атипичными чертами (согласно классификации DSM-5; APA, 2013; коды МКБ-10 – F32.8, F33.2, F34.1);

• текущий депрессивный эпизод (согласно классификации DSM-5 и опроснику HDRS-17 ≥ 12 баллов, составленному в виде структурированного интервью на основе опросника SIGH-SAD; Williams et al., 1994);

• превалирование БДР в клинической картине над иным психическим расстройством (если наличествует – например, расстройством личности);

• при приеме антидепрессантов и нормотимиков – стабильная доза принимаемого препарата в течение не менее 3 недель, с условием пролонгации его использования на период исследования;

критерий невключения:

• суицидальные планы и намерения.

4. Дополнительные критерии для здоровых лиц

критерии включения:

• отсутствие сезонозависимости по данным опросника на сезонозависимость (Rosenthal et al., 1987) и опроса врачом-исследователем;

• соответствие по возрасту, индексу массы тела и менопаузальному статусу конкретному пациенту с зимней депрессией из исследования №3.

Схема исследования

Исследование №1 являлось открытым (неслепым) сравнительным перекрестным рандомизированным сбалансированным. Оно состояло из двух 7-дневных курсов светолечения – искусственным рассветом и ярким светом (рисунок 1) – назначаемых пациентам в последовательном порядке ("псевдорандомизация").

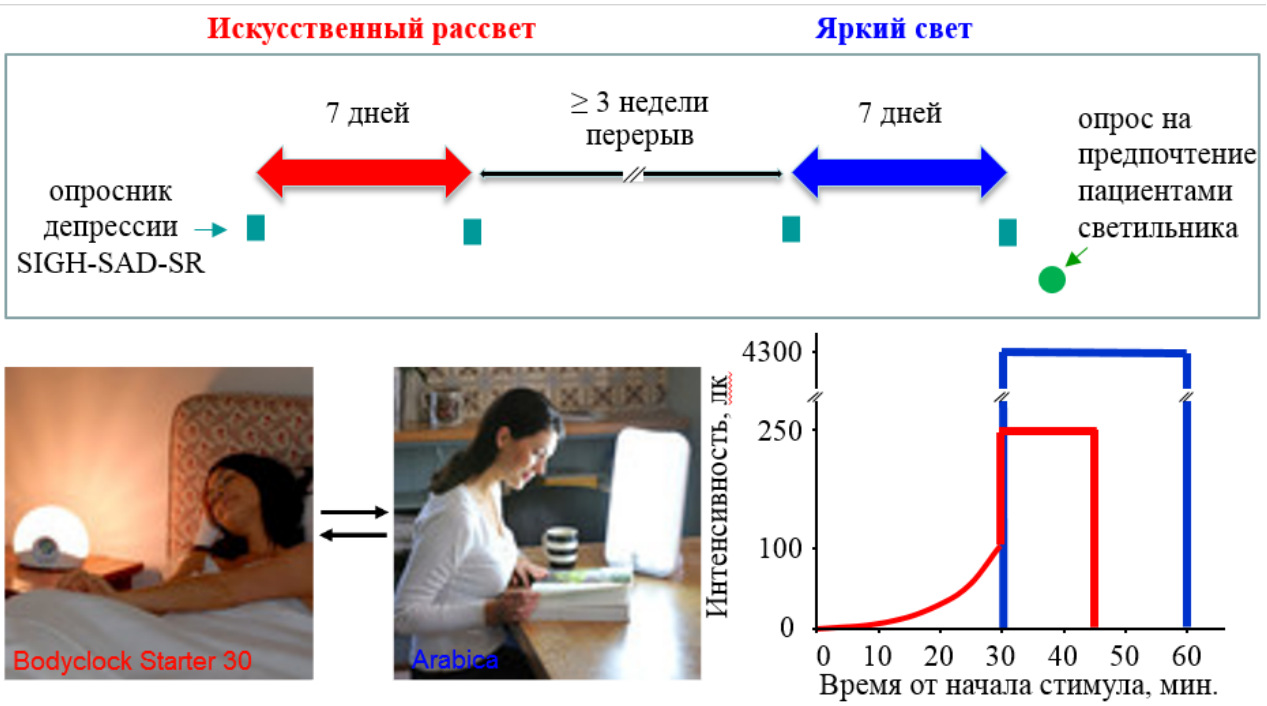


Рисунок 1. Схема исследования №1 "Искусственный рассвет".

Исследование №2 являлось одинарно-слепым сбалансированно-рандомизированным сравнительным на двух параллельных группах госпитализированных в клинику НИИФФМ пациентов, одна из которых использовала нейтральные (бесцветные) очки во время сеансов депривации сна/светолечения, другая – оранжевые очки. Очки назначались пациентам в случайном порядке с использованием заранее подготовленных кодов рандомизации с шагом 2. 6-дневный курс воздействия включал три последовательных 2-дневных цикла, каждый из которых состоял из частичной 4-часовой депривации сна со светотерапией в течение 4 часов (04:00–08:00) в первый день и светотерапию в течение 1 часа (07:00–08:00) во второй день. После частичной депривации сна в первую ночь время отхода ко сну в последующую ночь было сдвинуто на 2 часа раньше, после второй ночи – на 1 час раньше (рисунок 2).

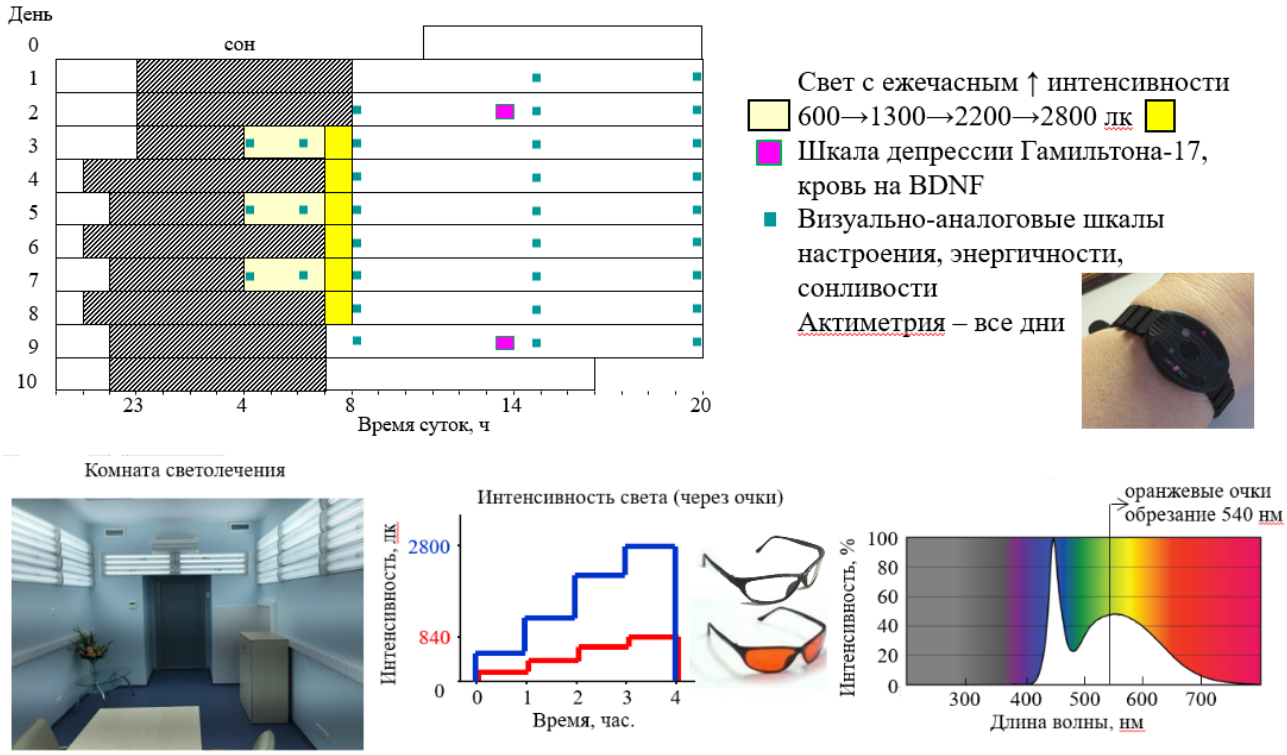


Рисунок 2. Схема исследования №2 "Депривация сна + свет". Схема приведена для пациента со временем начала сна в 24:00 перед исследованием.

Пациентов будили в установленное время, сопровождали в комнату светолечения, они надевали бесцветные или оранжевые очки, оставались под наблюдением персонала и могли заниматься любой сидячей деятельностью. Пациенты отвечали на несколько психометрических шкал в определенное время дня (рисунок 2) и записывали ответы по шкале в форму Индивидуального протокола.

Исследование №3 являлось открытым (неслепым) сравнительным перекрестным рандомизированным сбалансированным. Выполнялось в лабораториях НИИФФМ. Исследование проводилось для каждой исследуемой женщины в два разных дня с интервалом 1-5 дней, по полтора часа каждое (рисунок 3). В один из дней использовался светильник яркого белого света, в другой – красного света (контроль); в остальном эти две сессии не различались между собой. Выбор света, назначаемого первым, выполнялся в последовательном порядке ("псевдорандомизация").

После первых 15 минут адаптации трижды проводилось 10-минутное обследование – до, в конце и через 15 минут после окончания 30-минутного сеанса световоздействия. Обследование состояло из 7-минутной оксиспирографии (дыхание в маску) с пульсоксиметрией (датчик надет на палец руки), сбора ~1.5 мл слюны и заполнения трех шкал на самочувствие в течение 2-3 минут.

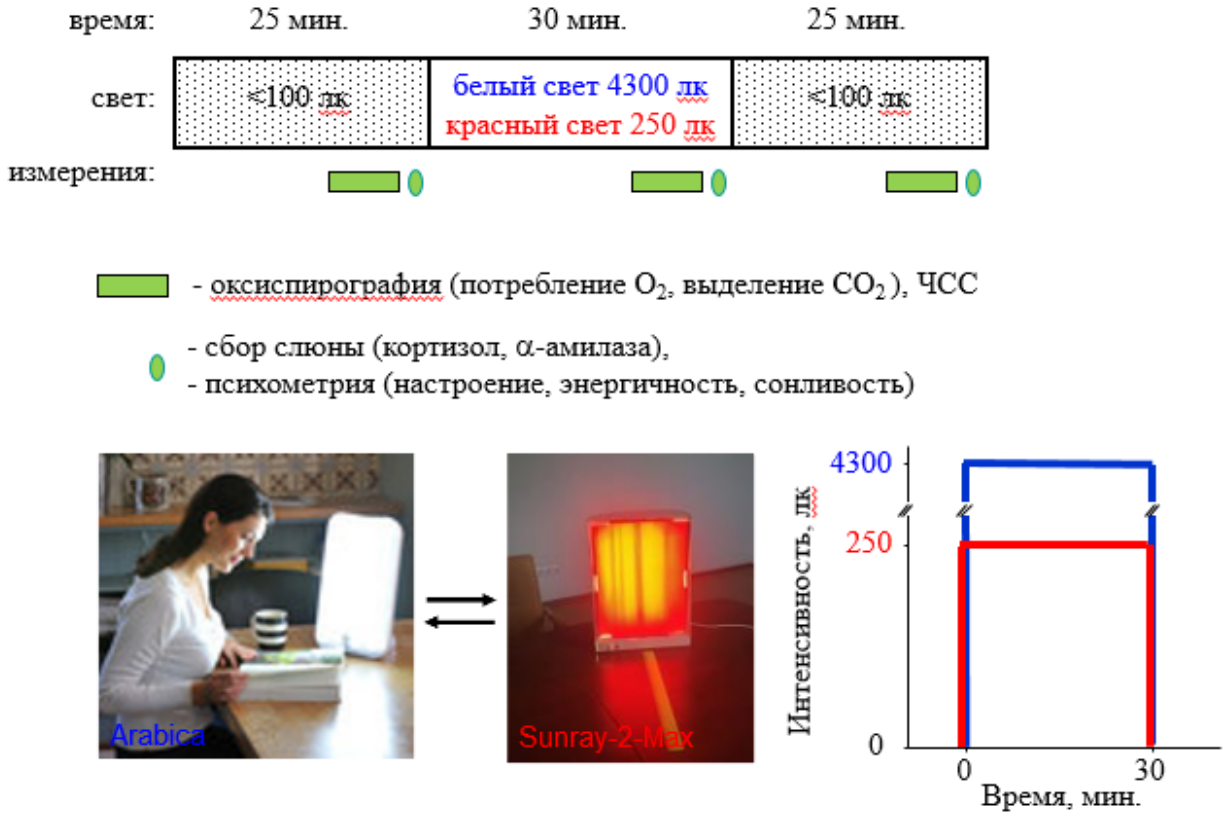


Рисунок 3. Схема исследования №3 "Немедленное действие света на энергообмен".

Воздействие

Светолечение проводилось с помощью портативных устройств и комнаты светолечения. В качестве светильника ***яркого белого света*** использовались либо светильник Sunray2-Max (44×28×16 см, вес – 4.2 кг, содержит три U-образные люминесцентные лампы 36 Вт с цветовой температурой 835 К), либо светильник Arabica (37×23×8 см, вес – 1.8 кг, содержит две U-образные люминесцентные лампы 24 Вт с цветовой температурой 840 К) (рисунок 5). Светильники располагались на столе, интенсивность света составила 4300 люксов (41 см для Sunray2-Max и 30 см для Lumie Arabica). Воздействие красным светом осуществлялось с помощью светильника Lumie Sunray2-Max, в котором одна из трёх ламп удалена и позади рассеивающего экрана расположен пленочный красный фильтр (рисунок 3). Интенсивность света составила 250 люксов на расстоянии 41 см.

В качестве ***рассветного устройства*** использовались также 2 схожие по своим характеристикам модели: Lumie Bodyclock Sunray 100 или Lumie Bodyclock Starter 30 (Lumie®, Англия; www.lumie.com; рисунок 1). Обе модели содержат электронные часы-будильник. Перед отходом ко сну устройство располагалось у изголовья, включалось на полную яркость и программировалось на закат и рассвет (закат – необязательная опция). В течение 30 минут светильник автоматически ступенчато уменьшал яркость до нуля, имитируя закат, а утром, за полчаса до звонка, вновь набирал яркость. После просыпания с будильником светильник располагался ближе,

в 30 см от глаз (~250 лк) на последующие 10–15 минут для дополнительного "добора" дозы света для окончательного пробуждения (Terman, MacMahan, 2013).

Комната светолечения (14 m^2) оборудована 36 светодиодными трубками фирмы Philips (MAS LEDtube VLE 1200mm 20W/865 T8C; 6500 Kelvin) (рисунок 2). Свет обогащен синей частью спектра с пиком 450 нм ("холодный" свет, рисунок 2). Интенсивность света повышали ежечасно, и она составляла 600→1300→2200→2800 лк минимально в каждой точке комнаты (в направлении горизонтального взора). На время всех лечебных сессий в комнате светолечения пациенты надевали бесцветные или оранжевые очки (Chron-optic, Québec, Canada; рисунок 2). Оранжевые очки полностью отрезали спектр ниже 540 нм (Sasseville et al., 2015) и уменьшали интенсивность света на ~70%.

Депривация сна проводилась в комнате светолечения с 4 до 8 часов утра. Время отхода ко сну сдвигалось на более раннее время и было частью тройной хронотерапии.

Регистрируемые показатели

Тяжесть депрессии у лиц с *зимней* депрессией за прошедшие 3-4 дня оценивалась пациентом с помощью 29-пунктного опросника SIGH-SAD-SR (Williams et al., 1998). Тяжесть депрессии у лиц с *несезонной* депрессией оценивалась клиническим психологом с помощью 17-пунктной шкалы депрессии Гамильтона (HDRS-17) в процессе интервью. Положительный ответ на лечение определялся как снижение суммарного балла по шкале депрессии на ≥50% (Boland et al., 2017).

Настроение и энергичность за последние 10-15 минут оценивались по двум унипунктным "визуальным аналоговым шкалам" (диапазон оценок 0-10; Danilenko et al., 2009), ***сонливость*** – по унипунктной Каролинской шкале сонливости (диапазон 1-9; Gillberg et al., 1994). Шкала настроения использовалась в качестве оценки положительного ответа на лечение, он определялся как повышение балла.

Ожидание от светолечения оценивалось по 5-балльной шкале, заполняемой пациентом в Дневнике исследования №1 или протоколе исследования №2 во время первого сеанса световоздействия.

Побочные явления и комплаентность определялись врачом-исследователем посредством опроса после окончания курса световоздействия. В исследовании №2 пациент заполнял 5 вопросов на (гипо)манию, выбранных из разных шкал.

Предпочтение пациента относительно того или иного светильника в случае, если бы он стал ими длительно пользоваться, отмечалось врачом-исследователем с указанием приведенных доводов.

Цикл сон-бодрствование и световой режим оценивались с помощью многодневной актиметрии (актиметр MotionWatch 8, CamnTech, Англия; рисунок 2).

Потребление кислорода (O_2) и выделение углекислого газа (CO_2) оценивались при дыхании через маску на спирометаболическом комплексе Ultima PFX (Medical Graphics Corporation, США) или Oxycon Pro (Erich Jaeger, Германия).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась методом пульсоксиметрии с помощью фотоэлектронного пульсоксиметра N-200 (Nellcor inc., США) или BCI Autocorr (Smiths Medical PV, США; в комплектации с газоанализатором Oxycon Pro).

Концентрация BDNF определялась в сыворотке крови в одной постановке методом мультиплексного твердофазного анализа на мультиплексном анализаторе MILLIPLEX Luminex 200 (Merck KGaA, Germany) с использованием набора реактивов фирмы Merck.

Концентрации кортизола и α-амилазы определялись в слюне методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с использованием ультрачувствительных биохимических наборов для кортизола фирмы DRG (Германия) и биохимических наборов для определения α-амилазы фирмы IBL (Германия).

Суточные значения ***количества часов солнечного сияния, облачности, продолжительности светового дня*** учитывались по данным агрометеорологической станции Огурцово под Новосибирском.

Методы статистического анализа

Анализ полученных данных выполнялся с использованием статистических программ SPSS 20.0 или 21.0 и StatView 5.0.1. "rANOVA" в тексте означает дисперсионный анализ для повторных измерений. В тексте везде указано стандартное отклонение (СО) для средних значений, в то время как на графиках отложена в виде отрезка стандартная ошибка среднего значения. * означает степень статистической значимости (p) <0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование №1 "Искусственный рассвет"

В общей сложности, 40 пациентов с зимней депрессией закончили исследование. Исходный балл по опроснику депрессии, балл по шкале ожидания от курса светолечения и время сна во время курса светолечения статистически не различались между курсами. Изменения уровня солнечного сияния до /во время курса светолечения в среднем по группам также не различались между курсами.

Предварительный множественный регрессионный анализ с включением в модель переменных: возраст, интервал между курсами светолечения, очередность курсов, ожидание от лечения, начало световоздействия, изменение часов солнечного сияния, исходный балл депрессии – не выявил их значимого влияния на изменение

баллов по шкале депрессии (%) (p=0.31), поэтому их учетом в основном анализе стало возможным пренебречь.

Основной анализ

Выраженность депрессии снизилась в равной степени после яркого света и искусственного рассвета: на 43,8% и 42,2%, соответственно (медианы, p=0.28, тест Вилкоксона, рисунок 4). Соотношение эффективности составило 23:17.

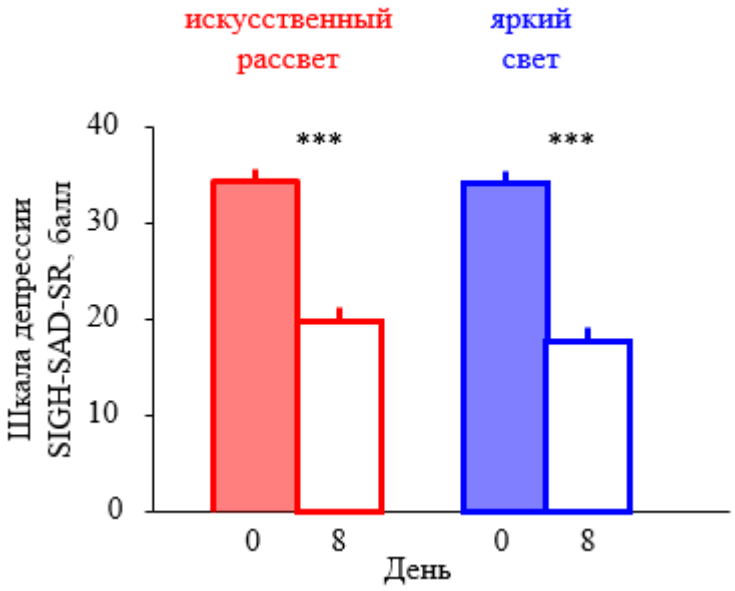


Рисунок 4. Динамика выраженности депрессии после недели воздействия искусственным рассветом и ярким светом у пациентов с зимней депрессией.

Предпочтение пациентами того или иного лечения оказалось также примерно равным – 21:19. Среди тех, кто предпочел бы яркий свет для последующего использования, объяснением этого пациентами было восприятие его эффекта более выраженным /быстрым (N=19), а также простота включения устройства (N=6). Среди тех, кто предпочел бы искусственный рассвет, основаниями были его более "мягкое", "естественное" действие (N=9), компактность устройства и/или экономии времени при использовании (N=10) и то, что яркий свет вызывал раздражение глаз (N=4). По причинам предпочтения, представленным с частотой N=9 и больше, группы различались между собой статистически (критерий знаков, p<0.05)

Предпочтение того или иного типа светолечения оказалось значимым фактором в достижении эффекта светолечения (при добавлении его в множественный регрессионный анализ общая значимость модели составила p=0.018, значимость фактора "предпочтение" p=0.002): у отдавших предпочтение яркому свету было большее снижение баллов (%) по шкале депрессии после лечения ярким светом по сравнению с искусственным рассветом, в то время как у отдавших предпочтение искусственному рассвету не было различия в антидепрессивном ответе между двумя курсами световоздействия (рисунок 5А). Подгруппа с предпочтением яркого света была склонна иметь более высокий исходный уровень депрессии в сравнении с подгруппой, которая предпочла искусственный рассвет (медиана 34.5 против 31.5 баллов, тест Манна-Уитни, p=0.10; рисунок 5Б).

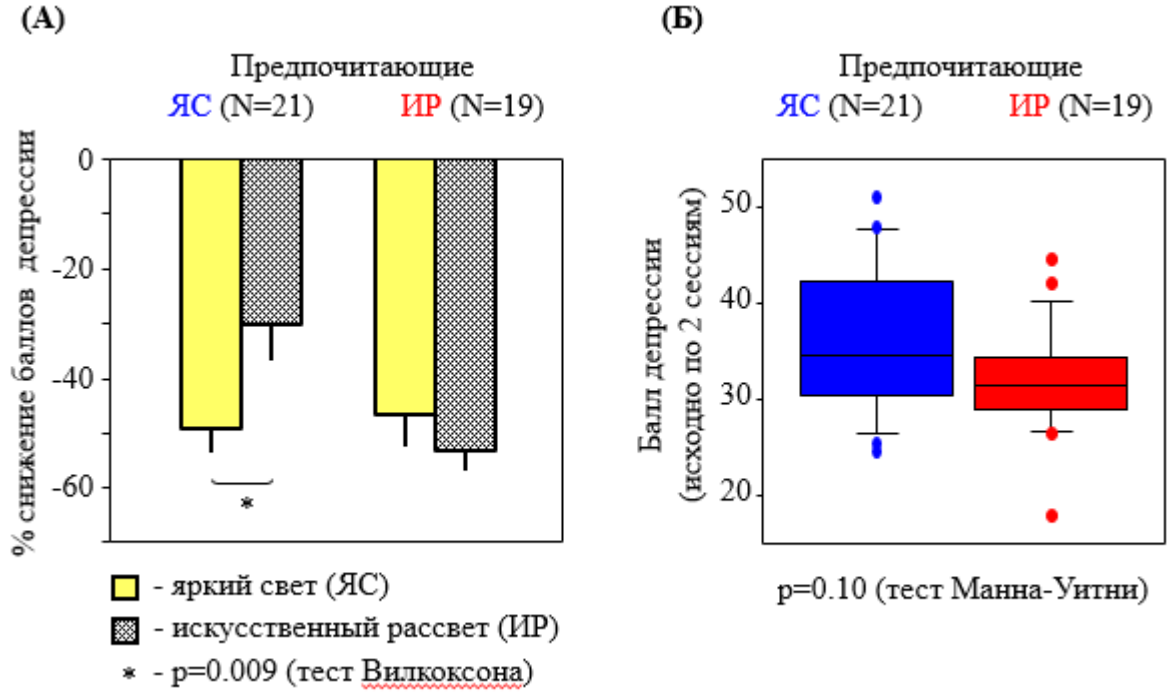


Рисунок 5. Диаграмма (А) – снижение тяжести депрессии (%, по шкале SIGH-SAD-SR) после недели воздействия ярким светом (ЯС) и искусственным рассветом (ИР) у пациентов с зимней депрессией раздельно у тех, кто предпочел бы в дальнейшем терапию ярким светом или искусственным рассветом. Диаграмма (Б) – усредненный исходный (в начале терапии ЯС и ИР) балл депрессии у пациентов, которые предпочли ЯС или ИР. Указаны медианы (горизонтальная черта внутри прямоугольников) группового значения, 25-й и 75-й процентили доверительного интервала медианы (верхние и нижние стороны прямоугольников), 5-й и 95-й процентили (отрезки с ограничительной линией на конце) и случаи, выходящие за диапазон 10-90-го процентилей (точками).

Исследованиие №2 "Депривация сна + свет"

Перед проведением статистической оценки динамики был выполнен множественный регрессионный анализ, показавший, что из 5 регрессоров, взятых в анализ (пол, возраст, диагноз, сезонозависимость, начальное значение шкалы), только начальное значение шкалы было значимым регрессором (за исключением шкалы настроения). Поэтому сравнение было выполнено с использованием rANOVA с включением начального значения шкалы в качестве ковариаты для учета ее влияния на результат.

Суммарный балл по шкале депрессии Гамильтона уменьшился значимо со 2-го по 9-й день, одинаково и в группе белого, и в группе красного света (рисунок 6А). По шкале настроения усредненный за день балл значимо повысился только в группе с белым светом. Он повысился уже после первой ночи лечения и оставался выше, чем в группе с красным светом; однако данная разница не достигала уровня статистической значимости.

Анализ частоты ответов выявил больший процент респондеров в группе пациентов с белым светом по сравнению с группой пациентов с красным светом (рисунок 7Б). Данное различие было статистически значимым согласно шкале настроения – как после первого дня лечения, так и после всего 6-дневного курса лечения. В количественном выражении процент респондеров в группе белого света был выше в 1,6–1,9 раз (согласно шкалы Гамильтона и настроения).

Процент респондеров (шкала Гамильтона) в целом по группе составил 37,1% (или 47,4% отдельно в группе с белым ярким светом). Процент респондеров в ранее выполненных исследованиях комбинированной хронотерапии варьировал значительно, от 9 до 83% (медиана 61%), при этом исследования сильно различались и по контингенту обследованных (биполярная или униполярная депрессия), и по характеристикам воздействия (полная или частичная депривация сна, интенсивность и длительность светолечения и т.д.). Хотя эффект в нашем исследовании не такой выраженный, как в выполненных ранее исследованиях (возможно, из-за использованного более позднего времени депривации сна), комплаентность (пациентов и персонала) к хронотерапевтическому протоколу может быть выше и, следовательно, разработанный протокол заслуживает внимания. Если сравнивать с работами только по депривации сна, то полученный процент респондеров после первой ночи депривации сна близок к среднему 50%-ному, выведенному на основании мета-анализа (Boland et al., 2017). Если сравнивать с работами только по светолечению несезонной депрессии, то данный процент превышает обычный: например, в работе Lam et al. (2016) процент ответа за первую неделю светолечения (без депривации сна) был в несколько раз ниже.

В выполненном исследовании белый свет был обогащен синей частью спектра, к которому меланопсиновые фоторецепторы сетчатки глаз, опосредующие физиологическое действие света на организм, наиболее чувствительны. Существуют исследования, указывающие на важность синей части спектра света в его немедленном действии на уровень энергичности и бодрствования (обзор: Souman et al., 2018). Немедленное действие синей части спектра на настроение менее изучено. В единственном найденном нами в литературе исследовании после 30 минут воздействия не было обнаружено значимого преимущества света, обогащенного синей частью спектра, над красным во влиянии на настроение (Sasseville et al., 2015). Что касается не немедленных эффектов, а длительного использования, то синий свет, по-видимому, обладает большей антидепрессивной эффективностью (см. ссылки в: Meesters et al., 2018), что предполагает непосредственную вовлеченность в этот эффект меланопсиновой фоторецепции (Fernandez et al., 2018). В нашем исследовании не только спектр света был разным между двумя группами, но и интенсивность была разной (красный свет на ~70% менее яркий). Поэтому результаты не позволяют утверждать, что выявленные различия обусловлены исключительно спектром света – интенсивность тоже играет роль (Wirz-Justice et al., 2013).

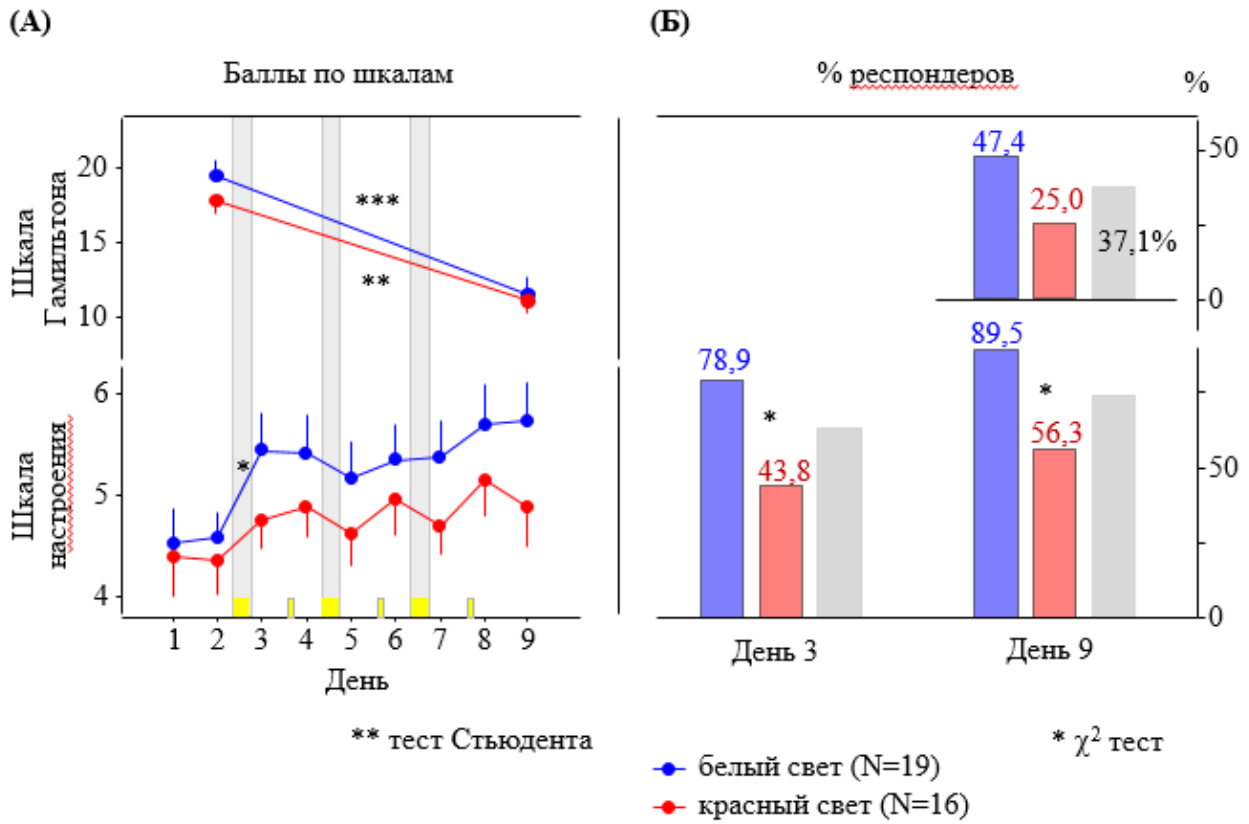


Рисунок 6. Динамика выраженности депрессии по данным шкалы депрессии Гамильтона HDRS-17 и унипунктной шкалы настроения в группах пациентов с белым и красным светом в течение тройной хронотерапии. (А) – динамика баллов по двум шкалам. Серыми столбцами обозначены дни с депривацией сна; желтыми столбиками – светолечением. (Б) – процент респондеров – пациентов, "ответивших" на терапию (критерий ответа по шкале Гамильтона – снижение баллов вдвое и более, по шкале настроения – повышение балла). Серые колонки – усредненное значение по объединенной выборке 35 пациентов.

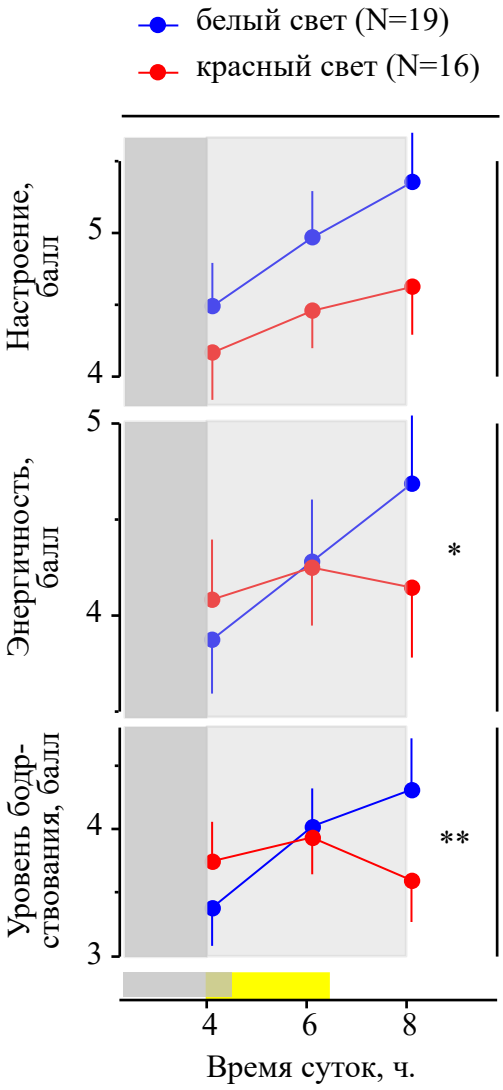
Нейротрофический фактор мозга (BDNF)

Концентрация BDNF исходно не различалась между группами белого света и красного света и не изменилась значимо в результате курса тройной хронотерапии. Ассоциации между BDNF и психометрическими шкалами не было выявлено. Наиболее близкой к значимости была корреляция между исходными значениями BDNF и HDRS-17: большему уровню депрессии соответствовала меньшая концентрация BDNF (p=0.19, тест Спирмена), что соответствует литературным данным (Caldieraro et al., 2017).

Ожидания от лечения, побочные эффекты

Ожидания относительно результата лечения – исходное или ретроспективное – не различались между группами белого и красного света. Однако, процент пациентов, ожидания которых были оправданы, имел тенденцию быть больше в группе белого света (63,2% против 31,3%, p=0.06, χ^2 тест).

Сообщений от пациентов о побочных эффектах, связанных с влиянием света на глаза, не было. Всем пациентам удавалось успешно противостоять сонливости в дневное время. У двух пациентов – обоих из группы белого света – в течение курса лечения эпизодически наблюдалось состояние гипертимии – промежуточного между нормальным и гипоманиакальным состоянием (подтвержденного как ответами пациента на шкалу (гипо)мании, так и наблюдением со стороны психиатра).



Немедленное действие света

В течение 4-часового повышения интенсивности света в сеансах депривации сна в световой комнате с 4:00 до 8:00 утра оценки настроения, энергичности и бодрствования значимо повысились в группе белого света (rANOVA, фактор ‘Время’, $p < 0.0001$) и не увеличились в группе красного света, что привело к значимому различию между двумя группами по показателям энергичности и бодрствования (rANOVA, взаимодействие факторов ‘Свет’ × ‘Время’, $p<0.05$; рисунок 7). В течение 1-часового сеанса светолечения между 7:00 и 8:00 (дни 4, 6, 8 усредненно) такой значимой разницы между белым и красным светом не достигнуто.

Рисунок 7. Динамика уровней настроения, энергичности и бодрствования (средние значения и СО) у пациентов с депрессией во время светолечения в период депривации сна с 4:00 до 8:00 (дни 3, 5, 7 усредненно). * означают статистически значимые различия динамики между двумя группами – с белым и красным светом (rANOVA, взаимодействие факторов ‘Свет’ и ‘Время’, $p<0.05$).

Исследование №3 "Немедленное действие света на энергообмен"

Восемь основных переменных были проанализированы (рисунок 8). Как и ожидалось, психометрические оценки настроения, энергичности и бодрствования перед началом световоздействия были ниже у пациентов с зимней депрессией в сравнении с сезононезависимым контролем, но затем они улучшились (rANCOVA, фактор ‘Время’, 3 временные точки; $p=0.16$, 0.020 и 0.009, соответственно; рисунок 8). В объединенной группе лиц с зимней депрессией и сезононезависимых лиц яркий белый свет, по сравнению с красным светом, значимо повышал уровень

бодрствования (rANCOVA, ‘Свет’ × ‘Время’, точки 1 и 2, p=0.010). Последние хорошо контролируемые исследования показали, что действие света на оценки бодрствования могут меняться не только под действием синего, но и красного света (Sahin et al., 2014; Sasseville et al., 2015). Таким образом, различие в действии света на уровень бодрствования в нашем исследовании может быть связано с большей яркостью белого света (4300 люксов) по сравнению с красным светом (500 люксов) и необязательно – со спектром данного света.

Как и в исследовании №2, не было обнаружено значимого улучшения настроения во время воздействия белым ярким светом по сравнению с красным светом (рисунок 8). Тем не менее, некоторые предшествующие исследования продемонстрировали немедленное позитивное действие ярким светом на настроение при зимней депрессии (Virk et al., 2009).

Значения физиологических и биохимических переменных не изменялись по-разному в зависимости от предъявленного света или группы исследованных (рисунок 8). Наблюдалось снижение значений всех этих переменных во время экспериментальных сессий (rANCOVA, фактор ‘Время’, 2-е или 3-и временные точки, $p<0.05$), за исключением α–амилазы. Снижение потребления кислорода, выделения углекислого газа и ЧСС с очевидностью отражает продолжающееся приведение организма к состоянию покоя после предшествующего бодрствования. Что касается снижения концентрации кортизола в слюне, то оно отражает связанное с его суточным ритмом утреннее снижение, наблюдаемое после естественного достижения пика концентрации после пробуждения ("cortisol awakening response"; см. например: Clow et al., 2010).

Так как наше исследование не выявило немедленного активирующего действия яркого света на энергообмен, результаты предыдущих исследований, показавших снижение (жировой) массы тела в ответ на 3-6-недельные курсы утреннего световоздействия у женщин с избыточной массой тела (Dunai et al., 2007; Danilenko et al. 2013) не могут быть объяснены немедленным повышением уровня энергообмена. Тем не менее, кумулятивный эффект не исключен, и результаты также могут оказаться другими в более контролируемых экспериментальных условиях.

Концентрация α–амилазы в слюне при зимней депрессии оказалась ниже, чем у сезононезависимого контроля (в 1-й точке до световоздействия; тест Вилкоксона, p=0.023), означая более низкий симпатовагальный баланс автономной нервной системы (Bosch et al., 2011). Данная находка хорошо соотносится с тем фактом, что, в противоположность "классической" депрессии (при которой обычно наблюдается нормальный или повышенный уровень α–амилазы в слюне; Booij et al., 2015), зимняя депрессия характеризуется депрессией с атипичными чертами (Rosenthal et al., 1984; Wirz-Justice et al., 2013), и такой тип депрессии с очевидностью предполагает более низкий тонус симпатической нервной системы.

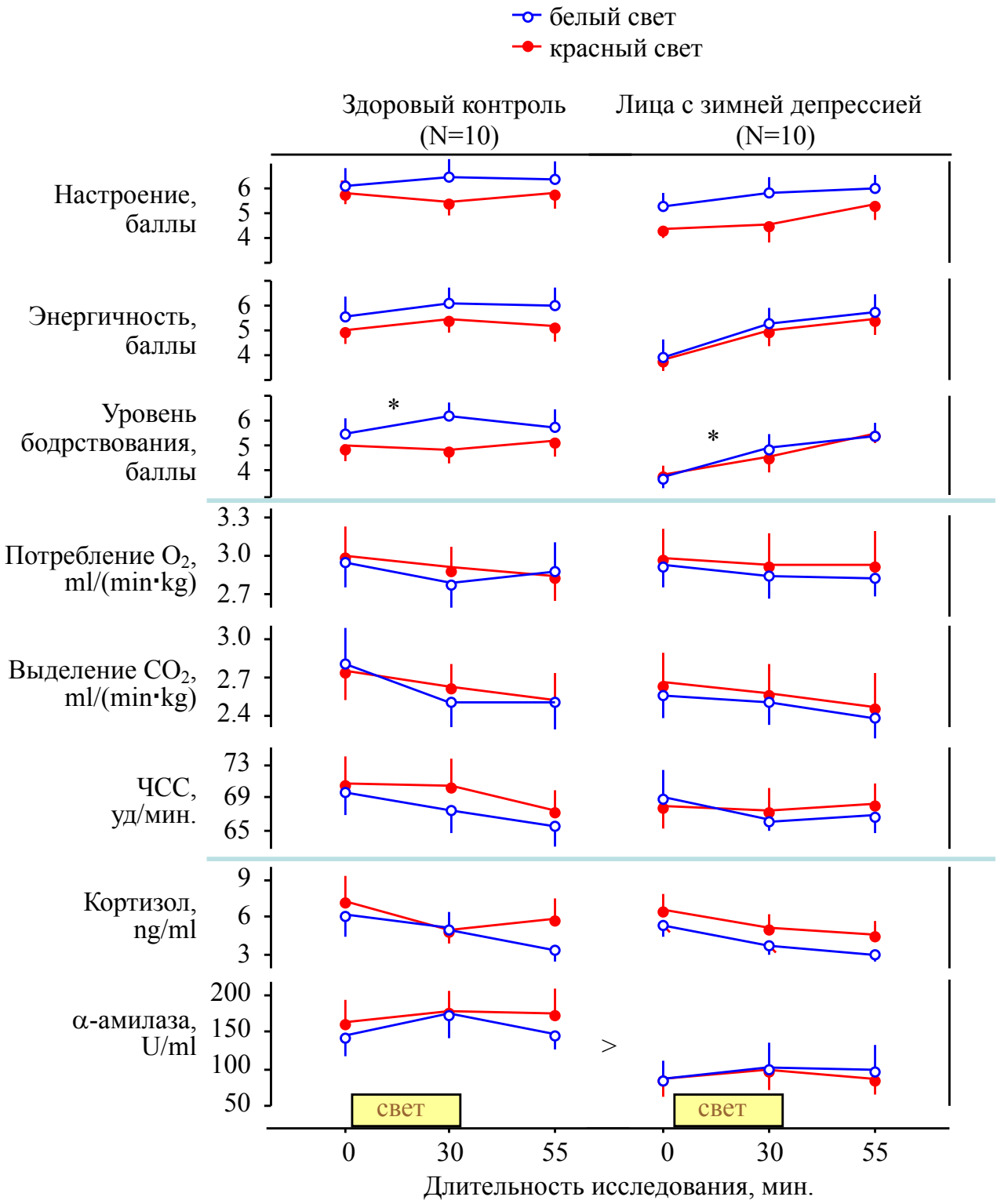


Рисунок 8. Динамика изученных переменных в Исследовании №3. Ось X: 0 минут соответствует примерно 9 часам утра. Желтые прямоугольники над осью означают 30-минутное световоздействие (белым светом 4300 люксов или красным светом 250 люксов). * – значимое повышение уровня бодрствования к 30-й минуте световоздействия при белом свете по сравнению с красным светом в объединенной группе исследованных. > – значимо более низкий уровень α-амилазы в группе лиц с зимней депрессией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа обосновала использование искусственного рассвета и разработанного специально для данного исследования модифицированного 6-дневного курса тройной хронотерапии для лечения депрессии. Попытка связать зарегистрированное немедленное повышение уровня энергичности и бодрствования во время световоздействия с усилением энергоообмена привела к отрицательному результату, свидетельствуя о том, что "энергезирующее" действие яркого света не опосредуется немедленным повышением энергообмена.

ВЫВОДЫ

1. Искусственный рассвет обладает значимым антидепрессивным эффектом (снижение баллов по шкале депрессии на 42,2% за неделю), не уступает стандартному лечению ярким светом (43,8%).

2. Предпочтения пациентами искусственного рассвета или яркого света имеют одинаковую частоту, при этом комплаентность к искусственному рассвету определяют факторы "экономия времени", "комфортность" воздействия и наличие менее выраженной депрессии (тенденция).

3. Модифицированный 6-дневный курс тройной хронотерапии (комбинация поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна) позволяет минимизировать побочное действие, возникающее при полной депривации сна, и получить антидепрессивный ответ у 37,1% пациентов.

4. Использование в модифицированной тройной хронотерапии яркого белого света, обогащенного синей частью спектра, по сравнению с красным светом позволяет достичь антидепрессивный ответ в большем проценте случаев.

5. Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в крови не ассоциируется значимо с уровнем и динамикой депрессии при тройной хронотерапии.

6. Немедленное стимулирующее действие яркого белого света (в сравнении с неярким красным) на уровень бодрствования не сопровождается значимым действием на энергообмен (потребление кислорода в покое, частоту сердечных сокращений, концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне) у женщин с депрессией и здорового контроля, что позволяет предполагать иной механизм повышения уровня бодрствования.

7. У женщин с зимней депрессией, по сравнению со здоровым контролем, выявлена более низкая концентрация альфа-амилазы в слюне в утренние часы, что свидетельствует о более низком тонусе симпатической нервной системы.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Danilenko KV, Lebedinskaia MY, Gadetskaia EV, Markov AA, **Ivanova IA**, Aftanas LI (2019). A 6-day combined wake and light therapy trial for unipolar depression. J Affect Disord 259: 335-361.
2. **Ivanova IA**, Danilenko KV, Aftanas LI (2017). Investigation of an immediate effect of bright light on oxygen consumption, heart rate, cortisol, and α-amylase in seasonal affective disorder subjects and healthy controls. Neuropsychobiology 74: 219-225.
3. **Иванова ЯА**, Водяницкий СН, Урюмцев ДЮ, Кривощеков СГ, Гришин ОВ, Даниленко КВ (2016). Немедленное действие яркого света на потребление кислорода в покое при сезонном аффективном расстройстве. Сибирский научный медицинский журнал 36: 89-93.
4. Danilenko KV, **Ivanova IA** (2015). Dawn simulation vs. bright light in seasonal affective disorder: treatment effects and subjective preference. J Affect Disord 180: 87-89.

Тезисы:

5. **Ivanova IA**, Gultyaeva VV, Uryumtsev DY, Grishin OV, Krivoshchekov SG, Danilenko KV (2015). Immediate influence of bright white vs. dim red light on metabolism in SAD and healthy controls: a crossover study. Society for Light Treatment and Biol Rhythms Abst 27: 23.
6. Danilenko KV, **Ivanova IA** (2014). Dawn simulation vs. bright light in SAD: treatment effects and subjective preference. Society for Light Treatment and Biol Rhythms Abst 26: 26.
7. **Иванова ЯА**, Даниленко КВ, Афтанас ЛИ (2019). Эффективность модифицированного курса сочетанной депривации сна и светолечения при депрессивном расстройстве. Сборник тезисов: "Материалы международной научно-практической конференции и пятого российско-хорватского психиатрического симпозиума 27-28 сентября 2019 г.", под общей редакцией член-корр. РАН, проф. Б.Д. Цыганкова, ГБУЗ МО "ЦКПБ", Московское областное общество психиатров и психиатров-наркологов, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, стр. 152-153.