



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Городская клиническая больница им. В.П. Демикова

³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

Основные аспекты ведения больных ХОБЛ с депрессией: значение диагностики и лечения

Н.М. Абдуллаева¹, О.В. Фесенко, д.м.н., проф.¹, А.С. Белоусов¹, К.И. Сироткина¹, Е.А. Золотова², С.В. Мичурина², Ю.А. Персова², М.Ю. Персов, к.м.н.³

Адрес для переписки: Нуржиган Магомедзапировна Абдуллаева, nurishka.bibishka@mail.ru

Для цитирования: Абдуллаева Н.М., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Основные аспекты ведения больных ХОБЛ с депрессией: значение диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 26–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-26-29

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается одним из самых распространенных заболеваний в мире. Будучи третьей причиной смерти, ХОБЛ характеризуется рядом системных проявлений: сердечно-сосудистыми изменениями, кахексией, снижением минеральной плотности костей и др. Важное место среди них занимает депрессия. Согласно исследованиям, психологическая коморбидность в виде депрессии среди больных ХОБЛ встречается чаще, чем, например, среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), диабетом и даже онкологическими заболеваниями. Установлено, что пациенты с ХОБЛ и пациенты с депрессивным расстройством имеют схожие профили воспалительных биомаркеров, что свидетельствует об общих биологических механизмах этих заболеваний. Согласно многочисленным исследованиям, лечение больных ХОБЛ с проявлениями депрессии включает в себя терапию антидепрессантами, а также когнитивно-поведенческую терапию, которая в свою очередь подразумевает проведение образовательных программ, направленных на устранение порочного круга одышки и повышение уровня физической активности. Наличие депрессивных изменений у больных ХОБЛ существенно влияет на течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: ХОБЛ, депрессия, когнитивно-поведенческая терапия, антидепрессанты

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – необратимое, но поддающееся лечению заболевание, характеризующееся преимущественно одышкой, кашлем и выделением мокроты [1]. На фоне ХОБЛ развивается воспаление дыхательных путей, сопровождающееся структурными изменениями, мукоцилиарной дисфункцией, бронхиальной обструкцией с накоплением слизи, ростом и колонизацией бактерий. Основным источником воздействия является курение табака, но этому могут способствовать загрязнение воздуха, а также генетические факторы [1]. ХОБЛ имеет также различные системные проявления. Речь, в частности, идет о сердечно-сосудистых заболеваниях, мышечной атрофии, остеопорозе, кахексии, тромбозах, депрессии [2].

Депрессия и тревога негативно отражаются на психическом статусе пациентов с ХОБЛ. Связи между этими состояниями и различными аспектами исходов ХОБЛ активно изучаются [3]. Психологическая коморбидность в виде тревоги и/или депрессии как в отдельности, так и в сочетании среди больных ХОБЛ встречается чаще, чем среди больных, например, ишемической болезнью сердца (ИБС), диабетом,

инфарктом головного мозга и онкологическими заболеваниями [4].

Депрессия и тревога

Депрессия (от лат. *depressio* – подавление, угнетение) – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего [5, 6].

Депрессия считается наиболее распространенным психическим расстройством, приводящим к более частым обращениям за оказанием медицинской помощи, более длительному пребыванию в стационаре, несоблюдению режима медикаментозной терапии, снижению физической работоспособности и ухудшению качества жизни [7–10]. В отличие от депрессии под тревогой может пониматься ряд различных состояний. Состояние тревоги – эмоциональное переживание, характеризующееся дискомфортом от неизвестности перспективы и имеющее определенный биологический смысл: мобилизацию ресурсов организма, обеспечивающих поведение в экстремальных условиях [11].



Распространенность депрессии при ХОБЛ колеблется от 10 до 42% в стадии ремиссии ХОБЛ и 86% – в стадии обострения. Распространенность клинической тревоги при ХОБЛ колеблется в пределах 13–46% у амбулаторных пациентов и достигает 55% при госпитализации [12]. Наиболее частым депрессивным расстройством при ХОБЛ является большое депрессивное расстройство, за которым следуют дистимии (хронические депрессивные симптомы легкой степени тяжести) и малая депрессия. В клинической картине тревоги преимущественно присутствуют генерализованное тревожное расстройство (ГТР), фобии и панические расстройства. Депрессия и тревога часто возникают одновременно у пациентов с ХОБЛ (от 26 до 43%).

Хроническое течение ХОБЛ способствует увеличению уровня психоэмоциональных расстройств: у больных повышаются тревожность и депрессия наряду со снижением показателей бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких), более выраженной одышкой, низкой комплаентностью, увеличением частоты госпитализаций, низкой толерантностью к физическим нагрузкам [13].

Сложность феномена тревоги и депрессии у больных ХОБЛ состоит также и в том, что зачастую симптомы тревожных и депрессивных расстройств совпадают с проявлениями основного заболевания либо имеют патофизиологическую связь с ним. Например, нередко наблюдаются усталость, снижение концентрации внимания, бессонница, одышка и учащение пульса [11]. Изучению распространенности тревоги и депрессии при ХОБЛ было посвящено множество исследований. Тем не менее в вопросе соотношения соматического и психического компонентов при данных состояниях ясности нет: являются ли тревога и депрессия истинными сопутствующими заболеваниями с отдельными причинами возникновения либо они в значительной мере вызваны основным заболеванием (тяжестью, неуклонным прогрессированием симптомов, частой социальной изоляцией, инвалидностью)?

Теории патогенеза депрессии на фоне ХОБЛ

Причины депрессивных симптомов при ХОБЛ и механизмы связи между ХОБЛ и депрессивным расстройством активно изучаются. Воспаление и связанные с ним биомаркеры участвуют в этиологии как ХОБЛ, так и депрессивного расстройства [14]. Воспалительный процесс влияет на ремоделирование нижних дыхательных путей и связан с повышением уровня некоторых цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферон (ИФН) альфа, интерлейкин (ИЛ) 4 и ИЛ-10 [15]. Обнаружено, что высокие уровни цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИФН-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-10 являются факторами риска депрессивного расстройства [16]. Другими кандидатами на роль системных биомаркеров ХОБЛ являются ИЛ-18, трансформирующий фактор роста (ТФР) бета, хемокин RANTES, молекула межклеточной адгезии (ICAM) 1 и рецептор урокиназного активатора плазминогена

(uPAR). Показано, что эти биомаркеры связаны с клиническим исходом ХОБЛ, поскольку отражают тяжесть ее течения. Ассоциация между высокой концентрацией ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХОБЛ и снижением показателей функции легких позволяет рассматривать уровень ИЛ-18 в качестве маркера степени нарушения обструкции дыхательных путей при ХОБЛ [17].

Показатели маркеров ИЛ-18, ТФР-бета, RANTES, ICAM-1 и uPAR исследовались при депрессивных расстройствах. Установлено, что уровни ИЛ-18 в сыворотке крови повышаются у пациентов с большим депрессивным расстройством [18]. Периферический ИЛ-18 коррелирует с аномальной активностью мозга у пациентов с депрессией. Это позволяет предположить, что ИЛ-18 принимает участие в патогенезе депрессии [19]. Анализ сывороточных уровней ТФР-бета выявил их значительное увеличение у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению с пациентами контрольной группы [20]. Кроме того, лечение антидепрессантами снижает высокие показатели ТФР-бета до нормальных значений [21]. Таким образом, пациенты с ХОБЛ и пациенты с депрессивными расстройствами имеют схожие профили воспалительных биомаркеров (ИЛ-18, ТФР-бета и RANTES). Это свидетельствует об общих биологических механизмах данных заболеваний.

Ряд исследователей полагают, что пациенты с ХОБЛ с высокими уровнями ИЛ-18, ТФР-бета, RANTES и uPAR должны быть обследованы на предмет выявления депрессивных симптомов и необходимости терапевтического вмешательства для предотвращения депрессивных изменений [14].

Подходы к лечению депрессии на фоне ХОБЛ

Несмотря на высокую распространенность и значительное негативное влияние депрессии при ХОБЛ, данных о ее эффективном лечении недостаточно. Более того, при сборе анамнеза врач не всегда обращает внимание на возможные психологические проблемы пациента, поэтому лечение назначается редко. В настоящий момент исследования в данной сфере направлены на оценку влияния двух часто используемых вариантов лечения у пациентов с ХОБЛ – медикаментозного лечения антидепрессантами и когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Антидепрессанты направлены на регуляцию нейромедиаторных систем головного мозга, связанных с депрессией. В исследованиях с участием больных ХОБЛ протестированы старые трициклические антидепрессанты и новые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [22].

В отличие от ТЦА СИОЗС более селективны, а также вызывают меньше нежелательных побочных эффектов, таких как седативный эффект, головокружение и антихолинергические симптомы, что приводит к более высокой приверженности пациентов соблюдению режима лечения [23, 24].

КПТ – научно обоснованное психологическое вмешательство, включающее широкий спектр общепризнанных поведенческих и когнитивных техник при различных психических расстройствах. Рекомендуемые



элементы КПТ при депрессии включают поведенческую активацию, повышение компетентности с помощью упражнений по развитию навыков и установление более адаптивного когнитивного стиля.

Общие элементы КПТ (поведенческая активация, повышение компетентности посредством упражнений по развитию навыков и установление когнитивных изменений) аналогичны при ХОБЛ и депрессии. Но, поскольку некоторые симптомы ХОБЛ и депрессии совпадают (например, утомляемость, проблемы со сном, снижение уровня активности), необходимо тщательно различать психологическое и физиологическое происхождение указанных симптомов у пациентов с ХОБЛ и соответствующим образом выбирать вмешательства. Кроме того, КПТ у пациентов с ХОБЛ должна включать конкретные образовательные элементы, такие как устранение порочного круга одышки и повышение уровня физической активности. Конкретные цели по лечению ХОБЛ и соответствующие навыки преодоления трудностей (например, дыхательные тренировки, управление симптомами в общественных местах, когнитивная интерпретация физических симптомов) должны учитываться при назначении антидепрессантов и КПТ [22].

В ряде клинических исследований эффективности антидепрессантов при ХОБЛ зафиксирована низкая приверженность пациентов лечению. Причинами такого ограниченного соблюдения или отказа от приема препаратов были страх перед потенциальными побочными эффектами, нежелание принимать много лекарственных средств, а также отрицание психологических симптомов. В некоторых исследованиях получены обнадеживающие результаты. Так, установлено, что нортриптилин превосходит плацебо в уменьшении

симптомов депрессии. На этом фоне выраженность респираторных симптомов снижается, переносимость физических нагрузок улучшается [25]. При назначении СИОЗС эффект проявляется через три месяца [26]. Важным направлением будущих исследований является сочетание медикаментозной терапии депрессии с отказом от курения. Курение – не только основная причина развития ХОБЛ, но и важный триггер депрессии. Подход к лечению депрессии на фоне ХОБЛ должен быть комплексным. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании TANDEM ученые попытались ответить на вопрос, улучшает ли индивидуализированное психологическое вмешательство, основанное на когнитивно-поведенческом подходе, лечение пациентов с ХОБЛ с симптомами тяжелой депрессии по сравнению со стандартным лечением? Результаты показали, что вмешательство не улучшает тревожность или депрессию даже через шесть месяцев. Вмешательство не сокращает срок легочной реабилитации или использование ресурсов здравоохранения [27].

Заключение

Высокая распространенность депрессии у больных ХОБЛ и ее негативное влияние на течение заболевания осложняют лечение коморбидной депрессии. Наличие депрессивных изменений у больных ХОБЛ существенно влияет на течение заболевания и ее исход: такие пациенты негативно относятся к врачебным инициативам по лечению. При этом резко снижается эффективность программ отказа от курения. Медицинские работники, наблюдающие пациентов с ХОБЛ, должны быть осведомлены о возможных расстройствах, симптомах депрессии и последствиях, а также ответственно подходить к вопросам лечения, которое должно носить комплексный характер. ☺

Литература

1. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582.
2. Шамсутдинова Н.Г., Нуруллина Г.И., Большаков Н.А. и др. Механизмы системных проявлений хронической обструктивной болезни легких. *Практическая медицина.* 2018; 16 (7): 102–108.
3. Wang J., Willis K., Barson E., Smallwood N. The complexity of mental health care for people with COPD: a qualitative study of clinicians' perspectives. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2021; 31 (1): 40.
4. Schane R.E., Woodruff P.G., Dinno A., et al. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (11): 1757–1762.
5. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001.
6. Bock K., Bendstrup E., Hilberg O., Løkke A. Screening tools for evaluation of depression in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4: 1332931.
7. Maurer J., Rebbapragada V., Borson S., et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest.* 2008; 134 (4 Suppl): 43S–56S.
8. Miravittles M., Molina J., Quintano J.A., et al. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir. Med.* 2014; 108 (11): 1615–1625.
9. Brenes G.A. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom. Med.* 2003; 65 (6): 963–970.
10. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013; 144 (3): 766–777.
11. Соловьева Э.Ю. Тревожные расстройства в общей медицинской практике. *Cons. Med.* 2009; 11: 37–42.
12. Willgoss T.G., Yohannes A.M. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir. Care.* 2013; 58 (5): 858–866.



13. Семяндяева Е.В. Клинико-патогенетическая характеристика течения, лечение и современная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством. М., 2020.
14. Małujło-Balcerska E., Pietras T., Śmigielski W. Serum levels of biomarkers that may link chronic obstructive pulmonary disease and depressive disorder. *Pharmacol. Rep.* 2023; 75 (6): 1619–1626.
15. Guo P., Li R., Piao T.H., et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 1565–1575.
16. Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24: 578.
17. Kubysheva N., Boldina M., Eliseeva T., et al. Relationship of serum levels of IL-17, IL-18, TNF- α , and lung function parameters in patients with COPD, asthma-COPD overlap, and bronchial asthma. *Mediators Inflamm.* 2020; 12: 4652898.
18. Tian H., Li G., Xu G., et al. Inflammatory cytokines derived from peripheral blood contribute to the modified electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits in major depressive disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021; 271 (3): 475–485.
19. Du X., Zou S., Yue Y., et al. Peripheral interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: a resting-state fMRI study. *BMC Psychiatry.* 2022; 22: 531.
20. Davami M.H., Baharlou R., Ahmadi Vasmehjani A., et al. IL-17 and TGF- β serum levels: a positive correlation between T-helper 17 cell-related pro-inflammatory responses with major depressive disorder. *Basic Clin. Neurosci.* 2016; 7 (2): 137–142.
21. Al-Hakeim H.K., Twayej A.J., Al-Dujaili A.H., Maes M. Plasma indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) is increased in drug-Naïve major depressed patients and treatment with sertraline and ketoprofen normalizes IDO in association with pro-inflammatory and immune-regulatory cytokines. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2020; 19 (1): 44–54.
22. Fritzsche A., Clamor A., von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD – a review. *Respir. Med.* 2011; 105 (10): 1422–1433.
23. MacGillivray S., Arroll B., Hatcher S., et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1014.
24. Steffens D.C., Krishnan K.R.R., Helms M.J. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety.* 1998; 6 (1): 10–18.
25. Borson S., McDonald G.J., Gayle T., et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics.* 1992; 33 (2): 190–201.
26. Eiser N., Harte R., Karvounis S., et al. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD.* 2005; 2 (2): 233–241.
27. Taylor S.J.C., Sohanpal R., Steed L., et al. Tailored psychological intervention for anxiety or depression in COPD (TANDEM): a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (5): 2300432.

Main Aspects of Management of Patients with COPD with Depression: the Importance of Diagnosis and Treatment

N.M. Abdullaeva¹, O.V. Fesenko, PhD, Prof.¹, A.S. Belousov¹, K.I. Sirotkina¹, Ye.A. Zolotova², S.V. Michurina², Yu.A. Persova², M.Yu. Persov, PhD³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² V.P. Demikhov City Clinical Hospital

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Nurzhigan M. Abdullaeva, nurishka.bibishka@mail.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is generally recognized as one of the most common diseases in the world. Being the third most lethal, it has many systemic manifestations (cardiovascular changes, cachexia, decreased bone mineral density, etc.). Depression occupies an important place among them. According to research, psychological comorbidity in the form of depression is more common among patients with COPD than, for example, among patients with coronary heart disease, diabetes, and even cancer. It was found that patients with COPD and patients with depressive disorder have similar profiles of inflammatory biomarkers, which indicates common biological mechanisms of the diseases under study. The causes of depressive symptoms in COPD and the mechanisms of the relationship between COPD and depressive disorder require in-depth research to develop effective approaches to the emergence of depressive symptoms in patients with COPD. According to numerous studies, treatment for COPD patients with symptoms of depression includes antidepressant therapy, as well as cognitive behavioral therapy, which, in turn, involves educational programs aimed at eliminating the vicious circle of shortness of breath and increasing physical activity levels. The presence of depressive changes in patients with COPD significantly affects the course and prognosis of the disease.

Keywords: COPD, depression, cognitive behavioral therapy, antidepressants