

УДК: 616.895.4-092.612.017.018.2

© Терьошина І.Ф., 2012

КОНЦЕНТРАЦІЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (IL-4, IL-10) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД

Терьошина І.Ф.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Рекурентний депресивний розлад (РДР) - хронічне рецидивуюче захворювання з високим ризиком повторних депресивних епізодів [3, 12, 13, 18]. По даними ВОЗ, депресія посідає 2-е місце після серцево-судинних захворювань за кількістю днів непрацездатності та інвалідизації пацієнтів [18]. Актуальність даної проблеми підтверджується і високими показниками смертності внаслідок високого ризику суїцидальної поведінки: до 90% всіх суїцидів відбувається у стані депресії [3, 15]. Таким чином, значна поширеність захворювання, тенденція до рекурентного перебігу, висока смертність обумовлюють значну актуальність даного захворювання для сучасної медицини і соціума в цілому [3, 13, 18].

Ступінь соціальної адаптації хворих афективними психозами, зокрема РДР, значною мірою залежить від частоти виникнення, ступеня тяжкості та тривалості нападів захворювання, тому особливо важливим є розробка методів вторинної профілактики [1, 2, 15].

За даними низки авторів, рецидив виникає у 50-85% пацієнтів, що перенесли приступ депресії [1, 5]. Вірогідність загострення захворювання наростає зі збільшенням кількості перенесених нападів: у 50% пацієнтів, які перенесли один депресивний епізод, розвивається другий; у 70% хворих, що перенесли два депресивних епізоду, виникає третій; у 90% пацієнтів, які перенесли три депресивні фази, настає четверта [5]. Багато авторів стверджують, що кожний наступний напад перебігає важче попереднього і стійкий до терапії, поряд з цим набувається подальший розвиток терапевтичної резистентності до психотропних препаратів [4, 7, 10, 11]. Значний термін тривалості депресивних розладів, їх рецидивуючий характер є причиною соціальної дезадаптації хворих, втрати працездатності та інвалідизації даних пацієнтів [17].

З метою розробки раціональних підходів до попередження виникнення чергового нападу РДР, нашу увагу привернула можливість вивчення показників цитокінового профілю, базуючись на повідомленні даних сучасної наукової літератури стосовно ролі порушень імунологічного гомеостазу у генезі і прогресуванні хвороб психічної сфери [6, 19-21]. Виходячи з вищезазначеного, ми вважали доцільним та перспективним провести аналіз рівня протизапальних цитокінів (ЦК) у хворих на РДР в міжрецидивному періоді, базуючись на важливій ролі цитокінової регуляції у перебігу захворювання та його виходах [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами,

планами, темами: робота виконувалася у зв'язку з реалізацією основного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Імунні та метаболічні порушення в патогенезі шизофренії і депресивних розладів різного генезу та їх корекція" (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи було вивчення концентрації протизапальних ЦК IL-4 та IL-10 у хворих на РДР.

Матеріали та методи дослідження. Проведено клініко-психопатологічне та клініко-психодіагностичне обстеження 96 хворих на РДР. Діагноз «РДР триваючий епізод легкого ступеня» (F33.00) був встановлений у 30 (31,3 %) хворих, «РДР триваючий епізод помірної ваги» (F33.1) – у 35 (36,5 %) хворих і «РДР триваючий епізод тяжкий без психотичних симптомів» (F33.2) – у 31 (32,3%) хворого. Хворі з діагнозом «РДР триваючий епізод тяжкий з психотичними симптомами» нами не розглядалися, оскільки вони потребували лікування в умовах психіатричного стаціонару. Середній вік хворих був $32,4 \pm 6,8$ років, жінок серед хворих було 67 (69,8 %), чоловіків 29 (30,2 %). Спостереження за станом пацієнтів проводилось один раз на місяць на протязі 24 міс. В ході спостереження проводилась реєстрація захворювання всіх загострень та повторних епізодів з ознакою ступеню важкості, часу виникнення та їх довготривалістю. Під рецидивом слід розуміти розвиток депресивної симптоматики, яка зберігалась не менш двох тижнів і яка відповідає критеріям МКХ-10 для легкого (F33.00), помірного (F33.1) та тяжкого епізоду без психотичних симптомів (F33.2). При виникненні депресивного розладу поміж запланованими візитами проводилось допоміжне обстеження хворих. Хворі на РДР отримували загальноприйнятую терапію антидепресантами та антипсихотиками в амбулаторних умовах згідно рекомендацій [2].

Крім загальноприйнятого лабораторного обстеження для реалізації означеної мети дослідження у хворих, що були під наглядом, вивчали рівні ЦК у сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуоферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію протизапальних ЦК (IL-4, IL-10) у сироватці крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб) [14]. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональ-

ному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [8].

Отримані дані та їхній аналіз. При проведенні імунологічного дослідження до початку проведення загальноприйнятого лікування в амбулаторних умовах було встановлено, що у хворих на РДР відзначалися різноспрямовані зсуви з боку концентрації протизапальних ЦК, при цьому ступінь зрушення вивчених показників було найбільш суттєво виражено у хворих з РДР (F33.2). При цьому індивідуальний аналіз показав, що у 21 хворого (70,0%) з наявністю РДР (F33.00), рівень ІЛ-4 у сироватці крові був помірно підвищеним, у 7 осіб (23,3%) – знаходився в межах норми та у 2 пацієнтів (6,7%) – помірно зниженим; у 28 пацієнтів (80,0%) з наявністю РДР (F33.1) концентрація цього протизапального ЦК у сироватці крові був помірно збільшеною, у 5 осіб (14,3%) – знаходилася в межах норми та у 2 хворих (5,7%) – помірно зниженою; у

30 пацієнтів (96,8%) з наявністю РДР (F33.2), рівень ІЛ-4 у сироватці крові був помірно збільшеним та у 1 хворого (3,2%) – помірно зниженим.

В цілому концентрація ІЛ-4 у крові обстежених хворих з РДР (F33.00) до початку лікування була збільшена у середньому в 1,31 рази стосовно значень норми і складала при цьому $(66,9 \pm 1,6)$ пг/мл ($P < 0,05$), вміст ІЛ-10 – у середньому в 1,44 рази та дорівнювала $(1,84 \pm 0,06)$ пг/мл ($P < 0,05$). У обстежених пацієнтів з наявністю РДР (F33.1), вміст ІЛ-4 був підвищений в середньому в 1,62 рази стосовно норми і дорівнював при цьому $(76,4 \pm 1,5)$ пг/мл ($P < 0,001$), рівень ІЛ-10 – у середньому в 1,64 рази, що складало $(2,1 \pm 0,07)$ пг/мл ($P < 0,001$). Найбільш суттєві зсуви з боку протизапальних ЦК відмічалися при РДР (F33.02) – рівень ІЛ-4 збільшувався в середньому в 1,74 рази відносно норми і складав $(82,1 \pm 1,7)$ пг/мл ($P < 0,001$), рівень ІЛ-10 – у середньому в 1,76 рази, що складало $(2,25 \pm 0,06)$ пг/мл ($P < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові обстежених хворих на РДР до початку загальноприйнятого лікування ($M \pm m$)

Вміст ЦК	Норма	РДР (F33.00) (n=30)	РДР (F33.1) (n=35)	РДР (F33.2) (n=31)
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$66,9 \pm 1,6^*$	$76,4 \pm 1,5^{**}$	$82,1 \pm 1,7^{***}$
ІЛ-10, пг/мл	$1,28 \pm 0,05$	$1,84 \pm 0,06^{**}$	$2,10 \pm 0,07^{**}$	$2,25 \pm 0,05^{***}$

Примітка: у табл. 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми * – при $P < 0,05$, ** – при $P < 0,01$, *** – при $P < 0,001$.

При вивченні концентрації протизапальних ЦК на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів було встановлено, що вивчені показники мали тенденцію до покращення, але повної нормалізації не відбувалося. Слід відмітити, що більш виразна позитивна динаміка спостерігалася у хворих з діагнозом «РДР, триваючий епізод легкого ступеня», тобто з наявністю РДР (F33.00).

Таблиця 2. Концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові обстежених хворих на РДР після завершення загальноприйнятого лікування ($M \pm m$)

Вміст ЦК	Норма	РДР (F33.00) (n=30)	РДР (F33.1) (n=35)	РДР (F33.2) (n=31)
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$54,1 \pm 1,4$	$62,8 \pm 1,6$	$69,0 \pm 1,8$
ІЛ-10, пг/мл	$1,28 \pm 0,05$	$1,51 \pm 0,03$	$1,74 \pm 0,04$	$1,91 \pm 0,05$

У осіб, хворих на РДР (F33.01) вміст ІЛ-4 знижувався у порівнянні з висхідним в середньому в 1,22 рази, але залишався вище відповідного показника норми в середньому в 1,33 рази ($P < 0,05$); концентрація ІЛ-10 зменшувалася у порівнянні з першопочатковим значенням в середньому в 1,21 рази, але залишалася вище норми в середньому в 1,34 рази ($P < 0,05$). В динаміці лікування у пацієнтів з РДР (F33.02) рівень ІЛ-4 знижувався у порівнянні з висхідним в середньому в 1,2 рази, але залишався вище норми в середньому в 1,46 рази ($P < 0,05$); концентрація ІЛ-10 зменшувалася у порівнянні з першопочатковим значенням в середньому в 1,18 рази, але залишалася вище норми в середньому в 1,49 рази ($P < 0,05$). Отже, як видно з отриманих даних, динаміка змін рівня вивчених протизапальних

Дійсно, як відображено у табл. 2, у пацієнтів з наявністю РДР (F33.00), рівень ІЛ-4 знижувався у порівнянні з висхідним в середньому в 1,24 рази, але залишався вище норми в середньому в 1,15 рази ($P < 0,05$); концентрація ІЛ-10 зменшувалася у порівнянні з першопочатковим значенням в середньому в 1,22 рази, але залишалася вище норми в середньому в 1,18 рази ($P < 0,05$).

ЦК була різною – максимально виражена при легкому перебігу захворювання, мінімально – при «РДР триваючий епізод тяжкий без психотичних симптомів» (F33.2). Слід зазначити, що на момент завершення терапії із застосуванням лише загальноприйнятих препаратів не відбувалося повної нормалізації вивчених показників, що у клінічному плані відзначалося виникненням наступних епізодів РДР, в низці випадків – з погіршенням клінічної симптоматики. Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що проведення загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації прозапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові обстежених хворих на НАСГ, що потребує відповідних методів корекції.

Висновки: 1. У хворих на РДР до початку

загальноприйнятого лікування в амбулаторних умовах відмічалася збільшення концентрації протизапальних ЦК ІЛ-4 та ІЛ-10 у сироватці крові, більш суттєво виражене при «РДР триваючий епізод тяжкий без психотичних симптомів» (F33.2).

2. Включення до комплексу лікування хворих на РДР загальноприйнятих засобів сприяло деякій позитивній динаміці вивчених показни-

ків, але при цьому в переважній більшості хворих не відбувалося нормалізації концентрації протизапальних ЦК (ІЛ-4 та ІЛ-10) у сироватці крові.

3. Отримані дані дозволяють вважати, що доцільним та перспективним є застосування сучасних імуноактивних препаратів у хворих на РДР, що буде сприяти відновленню показників цитокінового профілю крові.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Аведисова А.С.** Ремиссия: новая цель терапии и новые методы её оценки / **А.С. Аведисова** // Психиатрия и психофармакология. Журнал им. П.Б. Ганушкина. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 156–158.
2. **Арана Д.** Фармакотерапия психических расстройств / **Д. Арана, Д. Розенбаум.** – М.: «Издательство БИНОМ», 2006. – 416 с.
3. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
4. **Зражевская И.А.** Актуальные аспекты терапии различного спектра рекуррентных и биполярных депрессий / **И.А. Зражевская** // Российский психиатрический журнал. – 2009. – Т. 3. – С. 81–85.
5. **Крук Я.В.** Поддерживающая терапия рекуррентного депрессивного расстройства: автореф. на соиск. научн. степени канд.мед.наук 14.00.18- «Психиатрия» / **Я.В. Крук.** – М., 2005. – 24 с.
6. **Кутько И.И.** Клиническая иммунология депрессий / **И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас.** – Харьков, Луганск, 2007. – 216 с.
7. **Кучер Е.О.** Проблема комплаенса у больных с рекуррентным депрессивным расстройством: автореф. на соиск. научн. степени канд.мед.наук 14.00.18- «Психиатрия» / **Е.О. Кучер.** – СПб., 2006. – 24 с.
8. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.** – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
9. **Мазо Г.Э.** Терапевтически резистентные депрессии: подходы к лечению / **Г.Э. Мазо, М.В. Иванов** // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 42–45.
10. **Мосолов С.Н.** Подходы к профилактической терапии при рекуррентном депрессивном расстройстве с частыми обострениями / **С.Н. Мосолов О.П. Вертоградова.** – М., 2004. – С. 1–7.
11. **Подкорытов В.С.** Депрессия и резистентность / **В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка** // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2002. – № 1. – С. 118–124.
12. Психиатрия и психотерапия: справочник / **Герд Лаукс, Ханс-Юрген Мёллер;** пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАМН П.И. Сидорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 512 с.
13. Секреты психиатрии / **Джеймс Л.Джекобсон, Алан М.Джекобсон;** Пер. с англ.; Под общ. Ред. акад. РАМН П.И. Сидорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 576 с.
14. Тест системы ProCon ІЛ-4, ІЛ-10. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.prote.spb.ru/russian.html>.
15. **Топчий Н.В.** Депрессивные расстройства в практике поликлинического врача / **Н.В. Топчий** // Фарматека. – 2005. – № 10. – С. 2–7.
16. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин** // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
17. Depression in adolescence / **A. Thapar, S. Collishaw, D.S. Pine, A.K. Thapar** // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 1056–1067.
18. Depression and Psychosis in Neurological Practice / in the book Bradley's Neurology in Clinical Practice. – **R.B. Daroff, G.M. Fenichel, J. Jankovic, J.C. Mazzotta.** – Elsevier Inc., 2012. – P. 92–116.
19. **Kronfol Z.** Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence / **Z. Kronfol** // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2002. – Vol. 5. – P. 333–343.
20. **Maes M.** Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis / **M. Maes** // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. – 1995. – Vol. 19. – P. 11–38.
21. **Strohle A.** Stress responsive neurohormones in depression and anxiety / **A. Strohle, F. Holsboer** // Pharmacopsychiatry. – 2003. – Vol. 36. – P. 207–214.

Терьошина І.Ф. Концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові хворих на рекуррентний депресивний розлад // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 165–167.

У хворих на рекуррентний депресивний розлад відмічено підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), більш значно виражене при більш тяжкому перебігу хвороби (F33.2). Застосування лише загальноприйнятої терапії не обумовлює нормалізації концентрації протизапальних цитокінів у сироватці крові обстежених пацієнтів, що потребує відповідних корекційних заходів.

Ключові слова: рекуррентний депресивний розлад, протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10), загальноприйняте лікування.

Терешина И.Ф. Концентрация противовоспалительных цитокинов (ІЛ-4, ІЛ-10) у больных рекуррентным депрессивным расстройством // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 165–167.

У больных рекуррентным депрессивным расстройством отмечено повышение концентрации противовоспалительных цитокинов (ІЛ-4, ІЛ-10), более выраженное при более тяжелом течении заболевания (F33.2). Применение только общепринятой терапии не обеспечивает нормализации противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных пациентов, что обуславливает необходимость применения соответствующей корректирующей терапии.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, противовоспалительные цитокины (ІЛ-4, ІЛ-10), общепринятое лечение.

Teryshina I.F. Concentration of antiinflammatory cytokines (ІЛ-4, ІЛ-10) at the patients with recurrent depressive disorder // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 165–167.

At the patients with recurrent depressive disorder (F33.2) discover increased the concentration of antiinflammatory cytokines (ІЛ-4, ІЛ-10) in the serum more increased in patients with (F33.2). Including general accepted treatment of the patients with recurrent depressive disorder don't provide normalisation concentration of antiinflammatory cytokines of inspected patients. On this basis, it is needed using correction treatment of the patients with recurrent depressive disorder.

Key words: recurrent depressive disorder, antiinflammatory cytokines (ІЛ-4, ІЛ-10), general accepted treatment.

Надійшла 03.10.2012 р.

Рецензент: проф. С.Є.Казакова