

УДК: 616.895.4-092.612.017.018.2

© Терьошина І.Ф., 2012

ВПЛИВ АМІКСИНУ НА НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (IL-1 β , TNF α) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД ПРИ ЛІКУВАННІ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Терьошина І.Ф.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. За даними сучасної медичної статистики та епідеміологічних досліджень в теперішній час спостерігається прогресуюче підвищення захворюваності на рекурентні депресивні розлади (РДР), розповсюдженість яких досягає 15-25% у жінок та 6-12% у чоловіків [3]. Слід також відзначити, що виявлення повторних (більш, ніж 2-3 на рік) РДР спостерігається у 86,1% хворих, причому у 10,5% відмічається 10 або більш депресивних епізодів, що робить проблему РДР вельми актуальною [4, 6, 15].

Попередніми роботами був встановлений взаємозв'язок між перебігом багатьох хронічних хвороб психічної сфери та імунобіологічними процесами в організмі хворого [18]. У цьому зв'язку значення стану імунної системи психічно хворого поширюється не тільки на загально визнані нейроімунологічні процеси в експерименті, але і на захворювання центральної нервової системи в цілому [19]. Ієрархічна організація всіх регулюючих систем організму, наявність гуморальних механізмів взаємодії клітинних популяцій, точками прикладання яких є всі тканини і органи, обумовлює можливість кореляції у функціонуванні нервової та імунної систем організму [5]. Якщо взяти за основу, що нейропатологічні та імунпатологічні синдроми мають спільні базові механізми, тоді можна розглядати всю систему біологічного блоку адаптації через реально спостережувані (доступні фіксації в лабораторних тестах) порушення імунного гомеостазу, що дозволяє оцінити стан забезпечуваного відповідними функціональними системами пристосувального результату та його відхилення від оптимального для метаболізму рівня [20, 22].

Слід відмітити, що недостатність даних щодо впливу імунної системи організму на виникнення патологічних станів у психічній сфері визначила необхідним пошук патогенетичних механізмів порушень психонейроімунних взаємодій у хворих ендегенними психічними розладами. При цьому була висунута «цитокінова теорія» генезу психічних хвороб [21].

Виходячи з вищезазначеного, тобто суттєвої ролі імунних порушень у хворих на РДР [5] ми вважали доцільним та перспективним призначати препарати, які володіють імунотактивною дією при лікуванні хворих з вказаною патологією. Зокрема, при розробці конкретних підходів до лікування хворих на РДР нашу

увагу привернула можливість застосування сучасного імунотактивного препарату аміксину [2, 13].

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 впливу аміксину на концентрацію прозапальних цитокінів (ЦК) (IL-1 β , TNF α) у хворих на РДР (F33.2).

Матеріали та методи дослідження. Проведено клініко-психопатологічне та клініко-психодіагностичне обстеження 62 хворих з діагнозом «рекурентний депресивний розлад, триваючий епізод тяжкий без психотичних симптомів» (F33.2). Вік хворих складав від 26 до 54 років (переважно від 31 до 44 років), середній вік хворих був 31,8 \pm 4,2 років, жінок серед хворих було 38 (61,3%), чоловіків - 24 (38,7%) осіб. Спостереження за станом пацієнтів проводилось 1-2 рази на місяць. Обстежені хворі були розподілені на дві рандомізовані групи по 31 особі у кожній. Всі хворі на РДР, що знаходились під спостереженням, отримували загальноприйнятту терапію антидепресантами та антипсихотиками в амбулаторних умовах [1, 9, 10, 15]. Крім того, пацієнти основної групи додатково отримували сучасний імунотактивний препарат аміксин по 125 мг один раз на тиждень протягом 4 тижнів.

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 імунотактивному аналізаторі PR 2100. Концентрацію прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб): ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), ProCon TNF α (ФНО α) [14].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному 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 [7],

при цьому використовували основні принципи застосування статистичних методів дослідження при клінічних випробуваннях лікарських препаратів [8].

Отримані дані та їхній аналіз. При проведенні імунологічного дослідження до початку

лікування в амбулаторних умовах у хворих на РДР (F33.2) мали місце вірогідні зсуви з боку показників цитокінового профілю крові, які характеризувалися підвищенням вмісту у сироватці крові концентрації прозапальних ЦК – як IL-1 β , так і TNF α (таблиця 1).

Таблиця 1. Концентрація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на РДР (F33.2) до початку лікування в амбулаторних умовах (M \pm m), пг/мл

Цитокіни, пг/мл	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=31)	група зіставлення (n=31)	
IL-1 β	18,2 \pm 2,6	63,3 \pm 2,1***	62,2 \pm 2,0***	>0,1
TNF α	58,0 \pm 4,8	157,2 \pm 4,9***	153,7 \pm 4,7***	>0,1

Примітки: у таблицях 1 та 2 ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; стовпчик P відображає розбіжності між показниками в хворих основної групи та групи зіставлення.

Дійсно, з таблиці 1 видно, що концентрація IL-1 β у сироватці крові хворих на РДР (F33.2) основної групи складала в середньому (63,3 \pm 2,1) пг/мл, що було вище відповідного показника норми в 3,48 рази (P<0,001). У пацієнтів групи зіставлення вміст даного ЦК до початку лікування в амбулаторних умовах перевищувало норму в середньому в 3,42 рази (P<0,001), що дорівнювало (62,2 \pm 2,0) пг/мл. Аналогічні дані були встановлені також стосовно вмісту у сироватці крові іншого прозапального ЦК, а саме TNF α . Так, кратність збільшення TNF α в сироватці крові хворих на РДР (F33.2) стосовно норми у хворих основної групи складала 2,71 рази (P<0,001), що рівнялося (157,2 \pm 4,9) пг/мл, а у пацієнтів групи зіставлення - в 2,65 рази стосовно відповідного показника норми (P<0,001), що складало (153,7 \pm 4,7) пг/мл. Таким чином, до початку проведення лікування в амбулаторних умовах виявлено суттєве підвищення вмісту прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на РДР (F33.2) обох груп, що знаходилися під спостереженням.

Графічно отримані дані відображені на рис. 1.

Таблиця 2. Концентрація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на РДР (F33.2) після завершення лікування (M \pm m), пг/мл

Цитокіни, пг/мл	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=31)	група зіставлення (n=31)	
IL-1 β	18,2 \pm 2,6	24,0 \pm 3,3	38,3 \pm 2,7**	<0,01
TNF α	58,0 \pm 4,8	65,6 \pm 2,8	94,3 \pm 2,9**	<0,01

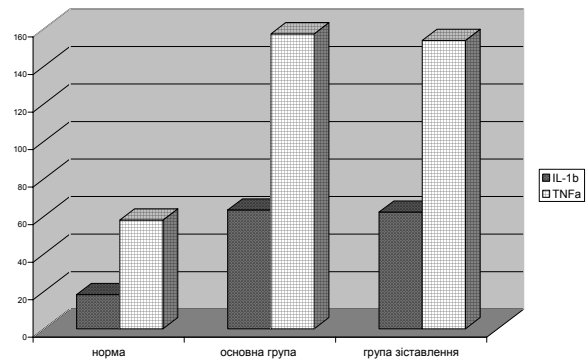


Рис. 1. Вміст прозапальних IL-1 β , TNF α у сироватці крові хворих на РДР (F33.2) до початку лікування в амбулаторних умовах.

При повторному обстеженні хворих на РДР (F33.2) через три місяці лікування в амбулаторних умовах, було встановлено, що у пацієнтів основної групи, які отримували додатково в комплексі терапії сучасний імуноактивний препарат аміксин, мало місце практично повна нормалізація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові (таблиця 2).

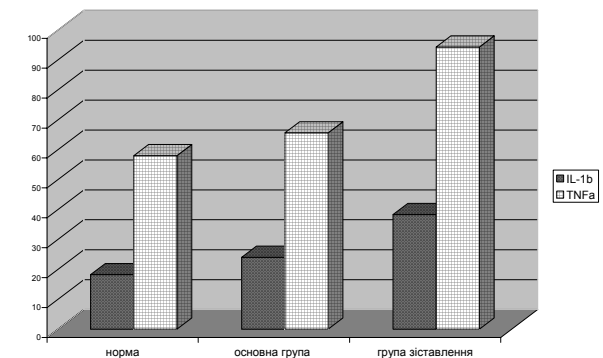


Рис. 2. Вміст прозапальних IL-1 β , TNF α у сироватці крові хворих на РДР (F33.2) після завершення лікування в амбулаторних умовах.

Так, як відображено у таблиці 2, в хворих на РДР (F33.2), які склали основну групу, що в комплексі терапії додатково отримувала сучасний імуноактивний препарат аміксин, концентрація прозапального ЦК IL-1 β на момент завершення лікування в амбулаторних умовах складала 24,0 \pm 3,3 пг/мл, тобто в більшості випадків дорівнювала верхній межі норми (P>0,1); рівень TNF α при цьому складав 65,6 \pm 2,8 пг/мл, що також дорівнювало верхньої межі норми для даного показника (P>0,1).

Отримані дані графічно відображені на рис. 2.

Що стосується хворих групи зіставлення, котрі в комплексі лікування отримували лише загальноприйнятну терапію, то в цієї групі від-

значалося мещь виражена тенденція до відновлення нормальної концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α): так, вміст IL-1 β у сироватці крові хворих групи зіставлення на момент завершення лікування залишався вищим стосовно відповідного значення норми у середньому в 2,1 рази (P<0,001), рівень TNF α при цьому залишався в 1,63 рази більше, ніж відповідний показник норми (P<0,001).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що суттєва позитивна динаміка концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF- α) у хворих основної групи, які отримували додатково до лікування сучасний імуноактивний препарат аміксин, може вважатися патогенетичним обґрунтуванням доцільності використання даного препарату в терапії пацієнтів на РДР (F33.2). Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що застосування імуноактивного препарату аміксину у хворих на РДР (F33.2) патогенетично обґрунтовано, доцільно та може використовуватися у клінічній практиці.

Висновки:

1. У обстежених хворих на РДР (F33.2) до початку лікування в амбулаторних умовах ма-

ли місце суттєві зсуви з боку рівня прозапальних ЦК у сироватці крові, а саме кратність збільшення IL-1 β стосовно норми складала 3,48 рази (P<0,001) в основній групі та 3,42 рази (P<0,001) - в групі зіставлення; вмісту TNF α в крові - відповідно в 2,71 рази (P<0,001) та 2,65 рази (P<0,001).

2. Включення до комплексу лікування хворих на РДР (F33.2) сучасного імуноактивного препарату аміксину сприяло вираженій позитивній динаміці та в переважній більшості хворих нормалізації концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові.

3. У пацієнтів групи зіставлення, котрі в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати, концентрація прозапальних ЦК у сироватці крові на момент завершення терапії, а саме рівень IL-1 β залишався вищим за норму в середньому в 2,1 рази, вміст TNF α перевищував норму в середньому в 1,63 рази.

4. Отримані дані дозволяють вважати, що застосування імуноактивного препарату аміксину у хворих на РДР (F33.2) патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно.

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. **Аміксин: інструкція до медичного застосування / Затверджена 14.03.08 р. Наказом МОЗ України № 499.**
3. **Зражевская И.А.** Актуальные аспекты терапии различного спектра рекуррентных и биполярных депрессий / **И.А. Зражевская** // Российский психиатрический журнал. – 2009. – Т. 3. – С. 81–85.
4. **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.
5. **Кутько И.И.** Клиническая иммунология депрессий / **И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас**. – Харьков, Луганск, 2007. – 216 с.
6. **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.
7. **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.
8. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2002. – 160 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**
11. **О.П. Вертоградова**. – М., 2004. – С. 1–7.
12. **Никитин Е.В.** Использование амиксина в терапии и профилактике вирусных инфекций / **Е.В. Никитин** // Сучасні інфекції. – 2005. – № 1. – С. 76–82.
13. **Подкорытов В.С.** Депрессия и резистентность / **В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка** // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2002. – № 1. – С. 118–124.
14. **Селькова Е.П.** Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона - на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / **Е.П. Селькова, Т.А. Семененко** // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 4. – С. 31–35
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. Mazziotta**. – Elsevier Inc., 2012. – P. 92–116.
19. **Kronfol Z.** Immune dysregulation in major depression: a critical review of exesting 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. – 1992. – Vol. 111. – P. 475–489.
1995. – Vol. 19. – P. 11–38.
21. **Weisse C.S.** Depression and immunocompetence, a review of the literature / **C.S. Weisse** // Psych. Bull. – 1992. – Vol. 111. – P. 475–489.
22. **Strohle A.** Stress responsive neurohormones in depression and anxiety / **A. Strohle, F. Holsboer** // Pharmacopsychiatry. – 2003. – Vol. 36. – P. 207–214.

Терешина І.Ф. Вплив аміксину на концентрацію прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на рекурентний депресивний розлад при лікуванні в амбулаторних умовах // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 153-156.

У хворих на рекурентний депресивний розлад (F33.2) відмічено суттєве підвищення концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α). Включення аміксину до комплексу лікування хворих на рекурентний депресивний розлад (F33.2) в патогенетичному плані сприяє позитивній динаміці концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові обстежених пацієнтів. Виходячи з цього, можна вважати призначення аміксину патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним при лікуванні хворих на рекурентний депресивний розлад (F33.2).

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, прозапальні цитокіни (IL-1 β , TNF α), аміксин, амбулаторне лікування.

Терешина И.Ф. Влияние амиксина на концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) у больных рекурентным депрессивным расстройством при лечении в амбулаторных условиях // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 153-156.

У больных рекурентным депрессивным расстройством (F33.2) отмечено существенное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) в сыворотке крови. Включение амиксина в комплекс лечения больных рекурентным депрессивным расстройством (F33.2) в патогенетическом плане способствует положительной динамике концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) в сыворотке крови обследованных пациентов. Исходя из этого, можно считать назначение амиксина патогенетически обоснованным и клинически перспективным при лечении больных рекурентным депрессивным расстройством (F33.2).

Ключевые слова: рекурентное депрессивное расстройство, провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF α), амиксин, амбулаторное лечение.

Tereshina I.F. Influence of amiksin on the concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) at the patients with recurrent depressive disorder in ambulatory conditions // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 153-156.

At the patients with recurrent depressive disorder (F33.2) discover increased the concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) in the serum. Including amiksin to the complex treatment of the patients with recurrent depressive disorder (F33.2), promotes acceleration of normalisation concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) of inspected patients. On this basis, it is possible to count setting of amiksin pathogenetic based and clinically perspective at the treatment of the patients with recurrent depressive disorder (F33.2).

Key words: recurrent depressive disorder, proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α), amiksin, ambulatory treatment.

*Надійшла 06.09.2012 р.
Рецензент: проф. С.Є.Казакова*