

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ЦИТОКІНІВ КОМПЛЕКСІВ У ХВОРИХ НА СОМАТИЗОВАНУ ДЕПРЕСІЮ ПРИ ЛІКУВАННІ МЕЛІТОРОМ ТА ПОЛІОКСИДОНІЄМ

Чеботарьов Є.В.

Луганський державний медичний університет

Чеботарьов Є.В. Динаміка показників мікрогемоциркуляції та цитокінів у хворих на соматизовану депресію при лікуванні мелітором та поліоксидонієм // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 3. - С. 98-103.

Було обстежено 88 хворих соматизованою депресією, в яких були вивчені морфологічний і функціональні показники мікроциркуляторного русла (МЦР) та цитокінів (ЦК). В результаті дослідження були виявлені істотні порушення вивчених показників. Лікування за допомогою сучасного антидепресанту мелітору і імуноактивного препарату поліоксидонію сприяло практично повній нормалізації як показників МЦР, так і ЦК.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, мікрогемоциркуляція, цитокіни, мелітор, поліоксидоній.

Чеботарев Е.В. Динамика показателей микрогемоциркуляции и цитокинов у соматизированной депрессией при лечении мелитором и полиоксидонием // Украинский морфологический альманах. - 2009. - Том 7, № 3. - С. 98-103.

Было обследовано 88 больных соматизированной депрессией, у которых были изучены морфологический и функциональные показатели микроциркуляторного русла (МЦР) и цитокинов (ЦК). В результате исследования были выявлены существенные нарушения изученных показателей. Лечение с помощью современного антидепрессанта мелитора и иммуноактивного препарата полиоксидония способствовало практически полной нормализации как показателей МЦР, так и ЦК.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, микрогемоциркуляция, цитокины, мелитор, полиоксидоний.

Chebotaryov E.V. Dynamics of indicators microhaemocirculation and cytokines at sick somatic depression at treatment by melitor and polyoxidonium // Украинский морфологический альманах. - 2009. - Том 7, № 3. - С. 98-103.

It has been surveyed 88 sick somatic depression at which have been studied morphological and functional indicators of a microcirculatory channel (MCC) and cytokines (CK). As a result of research essential disturbances of the studied indicators have been taped. Treatment by means of a modern antidepressant melitor and immunoactive a preparation polyoxidonium promoted practically full normalisation as indicators MCC, and the CK.

Key words: somatic depressive disorders, microhaemocirculation, cytokines, melitor, polyoxidonium.

Вступ. У психіатрії депресією позначають широкий та нечітко обрислений круг психічних розладів. Як вказують багато дослідників, додаткові труднощі виникають із-за нечіткості та багатозначності самого терміну «депресія»: їм визначають симптом пониженого настрою, синдрому, в яких понижений настрій розглядається як провідний компонент і захворювання («ендогенна депресія»), симптоматику якого випернується чисто афективними синдромами, - депресивними або депресивними та манакальними [11].

Найважливішою відмінною рисою депресивних станів на сучасному етапі є їхній вихід за межі психіатричної патології, неухильне підвищення питомої ваги невротичних та соматогенних форм в порівнянні з класичними ендогенними депресіями (моно- і біполярними розладами). Так, в даний час частка неспихотичних форм в загальній структурі депресивної патології перевищує 60% [16,25].

Особливо за останні два десятиріччя патоморфологічні зміни «класичних депресій» призвели до появи «прихованих» або «маскованих» депресивних синдромів, що в свою чергу серйозно ускладнило роботу лікарів загальної практики. Невчасне розпізнавання депресій призвело до того, що величезна кількість пацієнтів залишилася без спеціалізованої допомоги [11,14].

Проблема «маскованих» психопатологічних

розладів є однією з найскладніших у сучасній психіатрії. В той же час цей феномен вельми поширений в загальноклінічній практиці. Обумовлений він єдністю патогенетичних механізмів ряду соматичних порушень і психопатологічних проявів. Так, наприклад, одним з найбільш частих чинників «маскування» ендогенних проявів депресії є больові симптоми. Багато дослідників вважають за загальний патогенетичний механізм тривалих больових відчуттів і депресії недостатність серотонінергічних систем мозку. Існують і інші соматовегетативні симптоми, які виступають на передній план в клініці депресій. Саме такі депресії і називають ще соматизованими, ларвірованими, прихованими, алекситимічними, депресивними еквівалентами, «депресіями без депресій» [9,24].

В теперішній час більшість дослідників наполягає на тому, що соматизовані депресії (СД) є складними поліетіологічними захворюваннями, і в патогенетичному плані обумовлені не тільки обміну біологічно активних амінів, але й патологічними змінами з боку імунної та судинної систем [11]. Раніше нами вже вивчалися деякі імунологічні, біохімічні показники та стан мікрогемоциркуляції у хворих з СД [4,12,18,19], тому це є підставою до подальшого вивчення патогенезу та перебігу даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами,

планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та являє собою фрагмент теми НДР "Імунні та метаболічні порушення в патогенезі психозів і депресивних розладів різного генезу та їх корекція" (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи було вивчення динаміки показників мікрогемодинаміки та цитокінів (ЦК) у хворих на соматизовану депресію при лікуванні мелітором та поліоксидонієм.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 88 хворих на СД у віці від 18 до 55 років (30 чоловіків та 58 жінок) з середнім ступенем важкості депресивних розладів із наявністю соматичної симптоматики та відсутністю при цьому психотичних проявів (F 32.11 або F 33.11 стосовно МКХ-10) [2]. Усі пацієнти були рандомізовані за віком, статтю, а також ступенем вираженості депресії. Усі хворі на СД, які знаходилися під спостереженням, були розподілені основну групу (45 пацієнтів) і групу зіставлення (43 хворих). Пацієнти основної групи отримували мелітор в дозі 25 міліграм в добу одноразово всередину 2-3 місяці [1]. ПО вводився по 6 міліграм внутрішньом'язовий через день – 5 ін'єкцій, потім 2 рази на тиждень – ще 10 ін'єкцій препарату (всього на курс – 90 міліграм ПО) [6]. Пацієнти групи зіставлення отримували лише загальноприйняте лікування антидепресантами [21].

Мелітор – антидепресант, ефективність якого доведена у експериментальних дослідженнях на різних валідованих моделях депресії, а також на моделях з десинхронізацією циркадних ритмів та при моделюванні стресу або тривожності. Основною діючою речовиною цього препарату є агомелатин. Дослідження, що вивчали зв'язування мелітору з рецепторами продемонстрували, що агомелатин не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α -, та β -адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними, бензодіазепіновими рецепторами; це пояснює відсутність розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та порушень сексуальної функції при застосуванні мелітору порівняно з іншими антидепресантами [23]. За механізмом дії мелітор є агоністом МТ-1 та МТ-2 мелатонінових рецепторів і антагоністом 5-HT_{2C} серотонінових рецепторів, завдяки чому він має здатність підвищувати вивільнення допаміну та норадреналіну специфічно у корі фронтальної долі головного мозку. Багаторічні експериментальні дослідження довели, що за рахунок стимуляції мелатонінових рецепторів агомелатин ресинхронізує циркадні ритми на моделях з наявністю синдрому відстроченої фази сну, процесів старіння та сліпоті. Мелітор перешкоджає фрагментації сну та сприяє нормалізації сну у хворих на депресивні розлади. У терапевтичних дозах мелітор не порушує уважність і пам'ять, не оказує седативної дії, не впливає на масу тіла та не порушує сексуальної функції [1]. Мелітор дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 572 від 18.08.2006 р. (реєстраційне посвідчення № UA/4972/01/01).

Поліоксидоній – новий імуномодулюючий

препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбокситил)-1,4-етиленпіперазині броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілизовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні [17]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антилоуворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевоподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [6]. Препарат призначається для активації імунітету у дорослих та дітей. Поліоксидоній рекомендується у комплексній терапії при: хронічних рецидивуючих запальних захворюваннях як вірусних, так і бактеріальних; гострих вірусних та бактеріальних інфекціях: сепсис, менінгоенцефаліти, енцефаліти, урогенітальні і гінекологічні захворювання; туберкульозі; лікуванні та профілактиці гнійно-септичних захворювань та операційних ускладнень у хірургічних хворих; гострих і хронічних алергічних захворюваннях (поліноз, бронхіальна астма, atopічний дерматит); злоякісних пухлинах з призначенням хімотерапевтичної терапії; дисбактеріозах у дітей; для активації процесів регенерації при переломах, опіках тощо; для корекції імунодефіцитних станів при старінні і впливі несприятливих факторів; при вторинних імунодефіцитних станах [17]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № P.12.01/04023).

Для діагностики важкості депресивного синдрому використовували загальноприйняті психометричні шкали: госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS) [9], шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [26], а також шкалу Монтгомері-Асберг для оцінки депресії (MADRS) [5].

Стан мікроциркуляції оцінювали у хворих, які були під наглядом, за допомогою методу біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) з використанням фотоопічної лампи ПЦЛ-2М (30МЗ, РФ) з кількісною оцінкою стану МЦР [10,15]. При цьому застосовували підрахунок кон'юнктивальних індексів (КІ), а саме КІ₁ – індекс судинних порушень, КІ₂ – індекс внутрішньосудинних порушень, КІ₃ – індекс позасудинних порушень, а також загальний кон'юнктивальний індекс – КІ_{заг.} за формулою: $KI_{заг.} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [20].

Вміст прозапальних ЦК в крові - ФНО α і ІЛ-1 β досліджували з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ООО «Протеиновый контур» (СПб - РФ) – ProCon TNF α и ProCon ІЛ – 1 β [3,22]. Дослідження проводилися на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) за допомогою інструкцій фірми-виробника.

Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась на персональному комп'ютері Intel® Core 2 Duo® 2,33 GHz з використанням стандартизованих пакетів прикладних програм, розрахованих на обробку цифрової інформації [7,8,13].

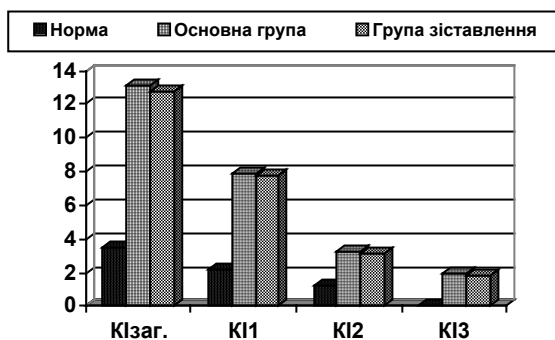
Отримані результати та їхнє обговорення. У хворих наголошувалися множинні, повторно виникаючі, видозмінюючися соматичні симптоми, що мали місце впродовж ряду років, які передували зверненню пацієнтів до психіатра. Найчастіше спостерігалися шлунково-кишкові відчуття (біль, відрижка, регургітація, блювота, нудота), шкірні відчуття (свербінь, паління, коління, оніміння, болючість), сексуальні і менструальні скарги. Депресія виявлялася в зниженні настрою, втраті інтересів і задоволення, зниженні енергійності, а в результаті – підвищеній стомлюваності і зниженні активності. Пацієнти відзначали зниження здібності до зосередження і уваги, пригніблення фізичної активності. Ритміка змін настрою характеризувалася типовим поліпшенням самопочуття ввечері.

Після аналізу отриманих даних було встановлено, що у всіх обстежених хворих на СД до початку проведення лікування виявлялися суттєві порушення з боку МЦР, причому ступінь вираженості і тривалість збереження яких залежали від тривалості захворювання та частоти загострень за останній рік. Порушення з боку МЦР проявлялися у вигляді звивистості і нерівномірності калібру венул і каплярів, зменшенні числа функціонуючих каплярів з утворенням аваскулярних зон, появи сітчастої структури судин, зменшення АВК до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків навіть ретроградного кровотоку; появи сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявності периваскулярного набряку різного ступеня вираженості. До початку лікування майже у всіх хворих на СД відмічалася підвищення усіх проаналізованих КІ, що свідчило про тотальне порушення з боку показників мікрогемодинаміки та стану МЦР (табл. 1).

Таблиця 1. Стан мікрогемодинаміки у хворих на СД до початку лікування (M±m)

КІ	Норма	Основна група (n=45)	Група зіставлення (n=43)	P
КІ _{заг.}	3,5 ± 0,2	13,1±0,6***	12,8±0,4***	>0,05
КІ ₁	2,2 ± 0,14	7,9±0,24***	7,8±0,2***	>0,05
КІ ₂	1,2 ± 0,18	3,3±0,3**	3,2±0,2**	>0,05
КІ ₃	0,1±0,01	1,9±0,2***	1,8±0,1***	>0,05

Примітка: в табл. 1-4 вірогідність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.



Рисунки 1. Показники мікрогемодинаміки у хворих на СД до початку лікування.

Так, виходячи з даних таблиці 1, видно, що до лікування в обох групах хворих показник КІ₁ був підвищений в середньому в 3,6 рази відносно до норми (P<0,001), КІ₂ - в 2,7 рази (P<0,01), КІ₃ – в 19 разів (P<0,001) та КІ_{заг.} - в 3,7 рази (P<0,001) (рис. 1).

При проведенні ББК у обстежених хворих частіше за все виявлялися безсудинні зони, змен-

шення АВК до 1:5-1:6; сітчаста структура судин (наявність АВА), меандровидна звивистість венул. З внутрішньосудинних змін мало місце уповільнення, ретроградний кровотік і навіть повна зупинка потоку крові; внутрішньосудинна агрегація формених елементів крові (ВАЕК) II - III ступеня. У позасудинному відділі спостерігався виражений периваскулярний набряк. При морфометрії каплярів встановлені блідість і каламутність фону, зниження видимості капілярних петель і зменшення їх числа (3-4 петлі на 1 мм), поліморфність каплярів, уповільнення і зернистість кровотоку.

При проведенні морфометрії каплярів нігтьового ложа (капіляроскопія) також підтверджені порушення з боку МЦР: блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність каплярів і звивистість одиничних петель, розширення венозної бранші і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався м'ягкотиповий кровотік.

Таблиця 2. Вміст ЦК у сироватці крові хворих на СД до лікування (M±m), пг/мл

Вміст ЦК	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
IL-1β	18,8±1,7	44,8±2,5***	44,7±2,4***	<0,05
ФНП _α	39,6±2,2	69,7±2,8***	68,5±3,0***	<0,05
IL-4	47,2±1,6	30,5±1,6*	32,2±1,5*	<0,05
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	1,46±0,03***	1,39±0,02***	<0,05
ФНП _α /IL-4	0,84±0,04	2,29±0,04***	2,12±0,03***	<0,05

Додатково нима була проаналізована концентрація у крові низки ЦК з прозапального (IL-1β, ФНП_α) та протизапального (IL-4) дією. Було встановлено, що до початку проведення лікування у

хворих обох груп, які були під наглядом, відмічалася вірогідне підвищення концентрації прозапальних ЦК у крові. Так, в основній групі обстежених концентрація IL-1β була в цей період в 2,4

рази вище норми ($P < 0,001$), ФНП α – в 1,8 рази вище норми ($P < 0,001$). Концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 навпаки мала тенденцію до зниження (в середньому в 1,55 разів стосовно норми; $P < 0,05$). Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю, суттєво збільшувалися: ІЛ-1 β /ІЛ-4 – в 3,65 рази ($P < 0,001$), ФНП α /ІЛ-4 – в 2,7 рази ($P < 0,001$). Це свідчило про перевагу в сироватці крові прозапальних ЦК над протизапальними (табл. 2).

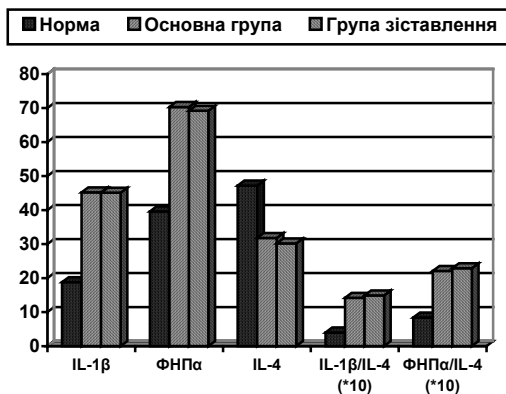


Рисунок 2. Показники ЦК у сироватці крові хворих на СД до лікування.

При обстеженні пацієнтів із групи зіставлення були отримані аналогічні результати. Концентрація ІЛ-1 β була вище норми у 2,38 рази в групі зіставлення ($P < 0,001$). Вміст у сироватці крові ФНП α був збільшений стосовно норми в 1,7 рази у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,001$). Вміст у сироватці крові протизапального ЦК ІЛ-4 був знижений в групі зіставлення в 1,46 рази ($P < 0,05$). Виходячи з цих змін вмісту ЦК у крові кратність збільшення індексу ІЛ-1 β /ІЛ-4 складала в цій групі 3,5 рази ($P < 0,001$). Коефіцієнт ФНП α /ІЛ-4 був збільшений у 2,5 рази ($P < 0,001$). Отримані дані свідчать про суттєву перевагу прозапальних активностей у крові хворих в цей період обстеження (рис. 2).

Таблиця 3. Стан мікрогемодинаміки у хворих на СД після лікування ($M \pm m$)

КІ	Норма	Основна група (n=45)	Група зіставлення (n=43)	P
КІ _{заг.}	3,5 \pm 0,2	4,1 \pm 0,24	7,0 \pm 0,5**	<0,01
КІ ₁	2,2 \pm 0,14	2,5 \pm 0,13	3,2 \pm 0,3**	<0,05
КІ ₂	1,2 \pm 0,18	1,4 \pm 0,11	3,0 \pm 0,12*	<0,05
КІ ₃	0,1 \pm 0,01	0,2 \pm 0,02	0,8 \pm 0,07**	<0,01

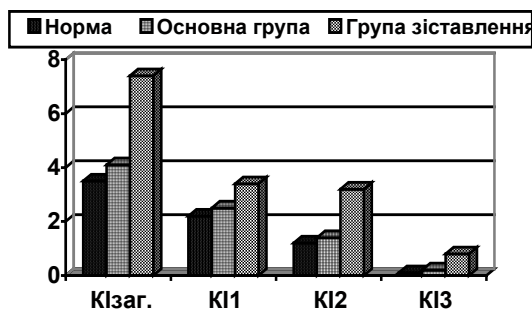


Рисунок 3. Показники мікрогемодинаміки у хворих на СД після проведеного лікування.

У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показ-

При зіставленні рівня прозапальних ЦК та порушень мікрогемодинаміки у хворих підлітків на СДР встановлено наявність певних кореляційних взаємозв'язків. Індивідуальний аналіз показав, що ступінь підвищення ФНП- α корелював із судинними порушеннями у мікроциркуляторному руслі в обстежених хворих. Крім того у хворих на СД, були виявлені суттєві порушення мікрогемодинаміки в периваскулярному відділі МЦР, які корелювали з ступенем зростання рівня ІЛ-1 β [2].

Клінічно вже з першого тижня лікування у більшості хворих наголошувалося поліпшення самопочуття. Разом із швидким зменшенням вираженості тривоги, спостерігалось поліпшення сну і деякий тонізуючий ефект. Хворі відзначали поліпшення якості сну, поверталось відчуття бадьорості при пробудженні вранці. При цьому значне число хворих відзначали певний активуючий ефект терапії, що виявлявся зменшенням стомлюваності, поліпшенням працездатності. Також слід зазначити досить швидку редукцію соматичних проявів депресивних розладів. Вже на 14-15 день терапії наголошувалося зменшення порушень біологічного ритму, редукувалися прояви синдрому вегетосудинної дистонії, купіювалися запаморочення та функціональні порушення внутрішніх органів.

При проведенні ББК у динаміці встановлено, що після завершення лікування в основній групі хворих у хворих на СД, які отримували комбінацію мелітору та ПО, мала місце тенденція до нормалізації показників МЦР, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації слаж-синдрому в артеріолах і капілярах і зниження вираженості периваскулярного набряку. У цих хворих розсмокталась мікрогеморагія, а саме при кількісній оцінці мікроциркуляції після завершення лікування КІ_{заг.} склав 4,1 \pm 0,25 бали і був в 1,8 рази нижче ($P < 0,01$), ніж у групі зіставлення, наближаючись до показників норми ($P > 0,05$) (табл. 3).

ніків МЦР, що віддзеркалює збереження підвищення у цих пацієнтів показників КІ. Так, показник КІ₁ знизився стосовно вихідного рівня в 2,4 рази ($P < 0,01$) та склав після завершення лікування 3,2 \pm 0,3, що було в 1,45 рази вище норми ($P < 0,05$); КІ₂ знизився в 1,06 рази стосовно вихідного рівня та становив після цього 3,0 \pm 0,12, що було в 2,5 рази вище норми ($P < 0,05$); КІ₃ знизився в 2,25 рази стосовно норми для даного показника та склав у середньому після завершення лікування 0,8 \pm 0,07, що було в 8 разів вище норми ($P < 0,001$). Інтегральний показник КІ_{заг.} знизився в ході лікування в середньому в 1,8 рази ($P < 0,05$), та склав після завершення курсу лікування 7,0 \pm 0,5, що було в середньому в 2 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,05$). Таким чином, отримані дані свідчать, що при проведенні загальноприйнятого

лікування відмічається незначне покращення стану МЦР в обстежених пацієнтів, однак повної нормалізації показників мікрогемодинаміки все ж таки не відбувається (рис. 3).

При морфометрії капілярів у хворих основної групи зникали блідість і каламутність фону, підвищувалося число функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, прискорювався кровотік.

У той же час у хворих групи зіставлення зберігалися суттєво виражені зсуви показників мікрогемодинаміки, в тому числі наявність каламутності фону та зменшення кількості функціонуючих капілярів, їх деформація та сповільнення кровотоку. Ці дані підтверджені нами і при проведенні морфометрії капілярів: при цьому дослідженні спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних пе-

тель, розширення венозної бранші і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятникоподібний кровотік.

Таким чином, на момент завершення лікування у хворих основної групи (які отримували комбінацію мелітору та ПО) відмічалась чітко виражена позитивна динаміка, а в низці випадків навіть практично повна нормалізація стану мікрогемодинаміки, що характеризується покращенням показників МЦР. У періоді диспансерного спостереження у пацієнтів основної групи мікроциркуляторні показники наближались до нормальних значень. У хворих групи зіставлення залишалися суттєві зсуви морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки, що свідчило про незавершеність патологічного процесу в організмі та наявність порушень мікрогемодинаміки.

При повторному вивченні ЦП крові хворих після завершення лікування було встановлено, що в цілому динаміка ЦК залежить від лікування, що отримували пацієнти (табл. 4).

Таблиця 4. Вміст ЦК у сироватці крові хворих на СД після завершення лікування (M±m)

Вміст ЦК	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
IL-1β	18,8±1,7	19,1±1,9	24,9±2,1*	<0,01
ФНП α	39,6±2,2	40,3±2,3	45,2±2,2*	<0,01
IL-4	47,2±1,6	46,1±1,7	40,7±2,2*	<0,01
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,4±0,03	0,6±0,04*	<0,01
ФНП α /IL-4	0,84±0,04	0,87±0,03	1,11±0,04*	<0,01

Так, з таблиці 4 видно, що в основній групі хворих, яка отримувала комбінацію сучасного антидепресанту мелітору та імуноактивного препарату ПО, відмічалася практично повна нормалізація як вмісту ЦК у крові, так і співвідношення між ними (P>0,05). У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка з боку ЦК, але менше виражена. Тому в цій групі зберігалася помірно підвищена вмісту у крові IL-1β (в 1,32 рази вище норми; P<0,05), ФНП α (в 1,14 рази вище норми; P<0,05), а концентрація протизапального ЦК IL-4 залишилась вірогідно меншою показника норми (в 1,15 рази; P<0,05). Виходячи з цього індекси, які відображають співвідношення прозапальних та протизапальних ЦК, зберігалися помірно підвищеними – коефіцієнт IL-1β/IL-4 – в 1,52 рази вище норми (P<0,05), ФНП α /IL-4 – в 1,32 рази вище норми (P<0,05). Це свідчить про деяке превалювання прозапальних активностей у сироватці крові на тлі відносної недостатності протизапальних властивостей (рис. 4).

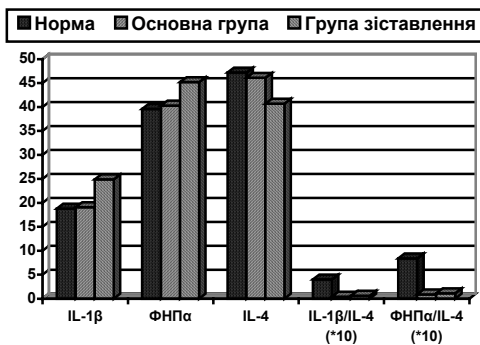


Рисунок 4. Показники ЦК у сироватці крові хворих на СД після проведеного лікування.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив комбінації сучасного антидепресанту мелітору та імуноактивного препарату ПО на стан МЦР та ЦП у хворих на СД. Використання даних препаратів у пацієнтів з даною патологією сприяє відновленню морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки та нормалізації ЦП. Виходячи з цього, можна рекомендувати застосування комбінації мелітору та ПО в комплексі лікування хворих на СД.

Висновки:

1. У хворих виявлялися ізольовані соматичні симптоми, які мають місце впродовж декількох років. Найчастіше це були пилунково-кишкові прояви у вигляді болю, відрижки, регургітації, блювоти, нудоти; шкірні відчуття у вигляді паління, колючки, оніміння, хворобливості. Характерною ознакою таких підлітків була конформність, егоцентричність, з схильністю маніпулювати оточуючими. Всі ці розлади супроводжувалися порушенням сімейного і соціального функціонування. Виникнення і збереження симптоматики було тісно пов'язане з неприємними життєвими подіями, труднощами або конфліктами, хворі опиралися спробам обговорення можливості її психологічної обумовленості. Наголошувалися також ознаки конверсійної поведінки, направленої на залучення уваги, особливо у хворих, які намагалися переконати лікарів в переважно фізичній природі свого захворювання і в необхідності продовження подальших оглядів і обстежень. Афективна симптоматика у таких пацієнтів була невираженою, вони часто заперечували факт зниженого настрою і наявність зв'язку своєї хвороби з психічними розладами.

2. У хворих підлітків на СДР, виявлені чітко виражені морфологічні порушення з боку МЦР у

вигляді спазму артеріол, звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах.

3. У обстежених хворих на СД поряд з порушеннями з боку морфологічних показників мікроциркуляторного русла спостерігалось також закономірне зростання концентрації прозапальних цитокінів (ФНП α і П-1 β) у крові. Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок між значенням судинних (КІ₁) і периваскулярних (КІ₃) порушень мікрогемодинаміки та вмістом прозапальних цитокінів (П-1 β , ФНП α) у крові обстежених пацієнтів.

4. Лікування за допомогою комбінації сучасного антидепресанту мелітору та імуноактивного препарату ПО хворих на СД, сприяє ліквідації морфологічних та функціональних порушень з боку МЦР і покращенню стану мікрогемодинаміки у хворих з даною патологією, а також забезпечує позитивну динаміку цитокінового профілю крові таких пацієнтів.

5. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним у кінцевому плані використання комбінації мелітору та ПО в комплексі лікування хворих на СД.

ЛІТЕРАТУРА:

- Бурчинский С.Г. Агомелатин — антидепресант новой генерации: клиническая эффективность та переваги / С.Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, №4 (49) — С. 81-84.
- Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давыдова // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2003. — № 9. — С. 309 — 311.
- Кашкин П.К. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / П.К. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 11. — С. 21 — 32.
- Клинико-иммунологическая характеристика больных с депрессивными расстройствами Социум і особистість. Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції / Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Е.В. Чеботарёв, Е.В. Высочин. — Луганськ: Знання, 2008. — С. 166-171.
- Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / під ред. Б.В. Михайлова, С.І. Табачникова, О. К. Напреснка, В. В. Домбровської // Новини української психіатрії. — Харків, 2003. — Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm>.
- Кузнецова Л.В. Полиоксидоний — иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. — 2007. — Т.10, №2. — С.195-201.
- 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.
- 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.
- Мішин В.Д. Сучасні депресивні розлади: Керівництво для лікарів / В.Д. Мішин. — Львів: Видавництво Мс, 2004. — 208 с.
- Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушения / Г.И. Мчедлишвили. - Л.: Наука, 1989. — 295 с.
- Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка. — Харьков: Артс, 2003. — 350 с.
- Рачкаускас Г.С. Влияние мелитора и полиоксидония на показатели клеточного иммунитета у больных депрессиями / Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, Е.В. Чеботарёв // Организация самодостатности промышленного региона: проблемы рынка, экономики и бизнеса: Материалы международной научно-практической конференции, 24 квітня 2008 року. — Луганськ, 2008. — С. 343-350.
- Салин В.Н. Практикум по курсу «Статистика» (в системе Statistica) / В.Н. Салин, Э.Ю. Чурилова. — М.: Социальные отношения, 2002. — 188 с.
- Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства (классификация, этиология, патогенез, диагностика, современные подходы к терапии и реабилитации) / Г.Г. Симуткин. — Уфа-Томск: изд-во «Восточный университет», 2004. — 82 с.
- Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодинамики / С.А. Селезнев, Т.И. Назаренко, В.С. Зайцев. — Л.: Медицина, 1985. — 208 с.
- Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. — М.: Медицина, 2003. — 232 с.
- Хантов Р.М. Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М Хантов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. — 2003. — № 3. — С. 21 — 24.
- Чеботарёв С.В. Функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів у дорослих хворих з соматоформними депресіями / С.В. Чеботарёв // Український медичний альманах. — 2008. — Т. 11, № 4. — С. 187-189.
- Чеботарёв С.В. Стан ліпопероксидації та рівень «метаболическої інтоксикації» у хворих на соматоформні депресивні розлади при лікуванні депривітом та альфа-токоферолом/ С.В. Чеботарёв// Український медичний альманах.—2008.—Т.11, №5.—С.189-193.
- Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. - М.: Медицина, 1984. — 432 с.
- Яничак Ф.Дж. Принципы и практика психофармакотерапии / Ф.Дж. Яничак, Д.М. Дэвис, Ф.Дж. Лйд. — Киев: Ника-Центр, 1999. — 694 с.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология.— 1997.— №5.— С.7- 14.
- Den Boer J.A. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence / J.A. Den Boer, F.J. Bosker, Y. Meesters // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2006. — V. 21, № 1. — P. S21-S24.
- Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders / R. Kellner // Psychother. Psychosom. — 1994. — V. 61. — P. 4-24.
- Lipowski Z.J. Somatization: the concept and its clinical application / Z.J. Lipowski // Am. J. Psychiatry. — 1988. — V. 145. — P. 11 — 21.
- Hamilton M. Rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. — 1960. — Vol. 23. — P. 56—62.

Надійшла 11.04.2009 р.

Рецензент: проф. А.М.Петруня