УДК 616.895.4-092:612.017.1.018
© Чеботарьов Є.В., 2010

РІВЕНЬ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ (цАМФ та цГМФ) У КРОВІ ХВОРИХ НА СОМАТИЗОВАНІ ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ ПОЛІОКСИДОНІЮ І МЕЛІТОРУ

Чеботарьов Є.В.

Луганський державний медичний університет

Чеботарьов Є.В. Рівень циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) у крові хворих на соматизовані депресивні розлади при застосуванні комбінації поліоксидонію і мелітору // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 113-116.

Була вивчена динаміка показників циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) в крові хворих на соматизовані депресивні розлади (СДР). Після проведеного лікування із застосуванням комбінації імуноактивного препарату поліоксидонію (ПО) та сучасного антидепресанту мелітору вивчені показники істотно покращали і практично відповідали нормі, що дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим застосування комбінації ПО та мелітору в комплексі лікування хворих на СДР.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, циклічні нуклеотиди, поліоксидоній, мелітор, лікування.

Чеботарев Е.В. Уровень циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) в крови больных соматизированными депрессивными расстройствами при применении комбинации полиоксидония и мелитора // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 113-116.

Нами была изучена динамика показателей циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в крови больных с соматизированными депрессивными расстройствами (СДР). После проведеного лечения с применением в комплексе лечения комбинации иммуноактивного препарата полиоксидония (ПО) и современного антидепрессанта мелитора изученные нами показатели существенно улучшились и практически соответствовали норме, что позволяет считать патогенетически обоснованным и клинически эффективным применение комбинации ПО и мелитора в комплексе лечения больных с СДР.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, циклические нуклеотиды, полиоксидоний, мелитор, лечение.

Chebotaryov E.V. Concentration of cyclic nucleotides (cAMP, cGMP) in the blood of the patients with somatic depressive disorders at application polyoxidonium and melitor // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 113-116.

It was studied dynamics of cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) in the blood of the patients with somatic depressive disorders (SDD). After treatment with application of polyoxidonium (PO) and a modern antidepressant melitor was detected the normalisation of the concentration of cyclic nucleotides in the blood. That is allows to consider pathogenetically proved application PO and melitor in the treatment of patients with SDD.

Keywords: somatic depressive disorders, cyclic nucleotides, polyoxidonium, melitor, treatment.

Вступ. В Україні афективні розлади зустрічаються протягом життя у 9,72% чоловіків та 20,78% жінок. На депресію з них приходиться 8,61% чоловіків та 19,48% жінок. Серед усіх депресивних розладів особливе місце займають соматизовані депресивні розлади (СДР) [12]. Частіш за все хворі на СДР звертаються до лікарів загального профілю. І лише через деякий час, після низки обстежень та марного лікування, такі пацієнти потрапляють на прийом до психіатра. Велику роль відіграє в даній ситуації ставлення громадян до психіатрії, тому пацієнти зазвичай не навіть не припускають думки про психічну етіологію свого захворювання [13]. Основними особливостями СДР є невідповідність суб'єктивних відчуттів (або страждання, що суб'єктивно переживається) об'єктивним даним, відсутність органічних проявів, або мала їх вираженість, неясність патогенезу, не дивлячись на наявність в анамнезі стресових чинників або фрустрації. Багато авторів відзначають, що СДР вельми поширені серед осіб з невисоким освітнім рівнем і низьким соціально-економічним положенням. Раніше нами вже вивчалися імунологічні та біохімічні порушення у хворих з СДР [8-10], тому нашу увагу привернуло вивчення рівня циклічних нуклеотидів та можливості їх корекції у дорослих хворих на СДР.

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 шизофренії і депресивних розладів різного генезу та їх корекція" (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації поліоксидонію та мелітору на рівень циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) у крові хворих з соматизованими депресивними розладами.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 72 хворих на СДР у віці від 18 до 55 років (24 чоловіка та 84 жінок). Усі пацієнти були рандомізовані за віком, статтю, а також сту-

пенем вираженості депресії. Серед них переважали пацієнти 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) [12]. Усі хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю, з яких основна група включала 36 осіб, а групу зіставлення становило 36 пацієнтів. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, а пацієнти основної групи додатково отримували ПО (по 6 мг внутрішньом'язово 3-5 діб поспіль та в подальшому ще 5-7 ін'єкцій препарату через день в залежності від досягнутого ефекту) [7] та мелітор в дозі від 25 міліграм в добу одноразово всередину протягом 2-3 місяців [3].

Поліоксидоній – новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбоксиетил) -1,4-етиленпіперазінійброміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антітілоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату [7]. 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. Препарат призначається для активації імунітету у дорослих та дітей [1]. 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, атопічний дерматит); злоякісних пухлинах з призначенням хіміота променевої 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 [5]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023).

Мелітор – антидепресант, основною діючою речовиною якого є агомелатин. Відомо, 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 [4]. 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 фронтальній долі головного мозку. 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. Застосування мелітору не призводить до звикання, та при раптовому припиненні лікування синдрому відміни не спостерігається [3]. Мелітор дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 572 від 18.08.2006 р. (реєстраційне посвідчення № UA/4972/01/01).

Для діагностики важкості депресивного синдрому використовували загальноприйняті психометричні шкали: госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS) [11], шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [14], а також шкалу Монтгомері-Асберг для оцінки депресії (MADRS) [12].

Крім загальноклінічного обстеження у хворих, що були під наглядом, проводили також вивчення стану показників циклічних нуклеотидів (ЦН) – цАМФ, цГМФ [6]. 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 [2].

Отримані результати та їх аналіз. До початку проведення лікування в обох групах обстежених пацієнтів з діагнозом СДР спостерігалися зниження емоційного настрою, почуття провини, ангедонія, стомлюваність, порушення уваги, збудження, загальмованість, безсоння або, навпаки, сонливість у денний час, зниження апетиту та ваги, інколи – підвищення апетиту та ваги тіла, в окремих випадках суїцидальні думки, та навіть спроби, іпохондрія, соціальна відгородженість, маячні ідеї самопригнічення та самозвинувачення. Серед соматичних проявів захворювання у хворих відмічалися слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, артралії, дифузні міалгії, відчуття утрудненого дихання, тахіпное, прискорене серцебиття, схуднення, неприємний смак або гіркота у роті, закрепи або проноси, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

При вивченні стану ЦН у пацієнтів основної групи та групи зіставлення встановлено, що в

обох цих групах мали місце суттєві її зсуви (табл. 1)

Таблиця 1. Рівень ЦН у крові хворих на СДР до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих на СДР		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=36)	
цАМФ, нмоль/л	12,06±0,31	27,9±0,7***	27,6±0,6***	>0,05
цГМФ, нмоль/л	5,2±0,04	7,8±0,4**	7,5±0,4**	>0,05
цАМФ/цГМФ	2,3±0,13	3,6±0,2*	3,7±0,17*	>0,05

Примітка: в табл. 1, 2 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.

Так, в основній групі хворих цАМФ складала 27,9±0,7 нмоль/л, що було вище за норму в 2,3 рази. цГМФ збільшилася в 1,5 рази і дорівнювала 7,8±0,4 нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого зростання показників також був підвищеним в 1,6 рази та складав 3,6±0,2 при нормі 2,3±0,13. В групі зіставлення до лікування показник цАМФ складав 27,6±0,6 нмоль/л і був вище норми в 2,3 рази, цГМФ – в 1,4 рази і дорівнювала 7,5±0,4 нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ складав 3,7±0,17, що вище за норму в 1,6 рази. Можна вважати, що отримані зміни в системі ЦН стосовно їх рівня відображають певного ступеню порушення щодо зрілості лімфоцитів.

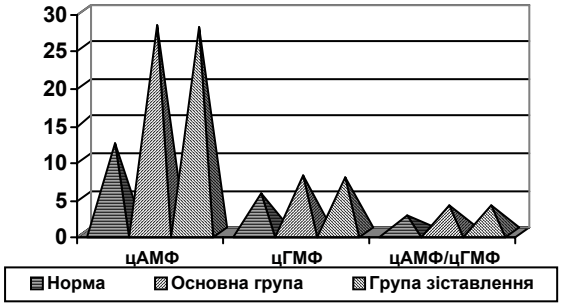

Рисунок 1. Рівень ЦН у крові хворих на СДР до лікування.

Після проведеного лікування в основній групі хворих на СДР (які додатково отримували комбінацію ПО та мелітору) спостерігалася позитивна динаміка в плані редукції клінічних проявів депресивного синдрому та поліпшення афективного фону. Так, в цій групі хворих відмічалося суттєве покращення емоційного настрою, зникнення почуття провини та явищ ангедонії, стомлюваності, збудження або загальмованості, нормалізація апетиту та ваги тіла та відсутність суїцідальних думок. Хворі стали більш соціально активними, бажаніше ставилися до оточуючих. У хворих групи зіставлення частота виявлення психопатологічних проявів також зменшувалася, однак все ж таки після завершення лікування була значно вище за аналогічні показники у хворих основної групи. Після проведеного лікування у хворих обох груп також наголошувалося значне поліпшення соматичного стану, яке було більш виражене в основній групі хворих, що лікувалася за допомогою мелітору та ПО. У пацієнтів групи зіставлення після завершення основного курсу лікування утримувались слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, відчуття утрудненого дихання, тахіпное, прискорене серцебиття, нерідко схуднення, диспепсичні розлади, частіше закрепи або проноси, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

При обстеженні пацієнтів після проведеного лікування було відмічено суттєве покращення клінічної картини, особливо у пацієнтів основної групи (які додатково отримували комбінацію ПО та мелітору). При вивченні стану ЦН у хворих основної групи відмічалася позитивна динаміка з боку вивчених нами показників (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень ЦН у крові хворих на СДР після проведеного лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих на СДР		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=36)	
цАМФ, нмоль/л	12,06±0,31	13,0±0,35*	20,7±0,8**	<0,05
цГМФ, нмоль/л	5,2±0,04	5,4±0,15*	7,3±0,17**	<0,05
цАМФ/цГМФ	2,3±0,13	2,4±0,14	2,8±0,15*	<0,01

У хворих основної групи (які додатково отримували комбінацію ПО та мелітору) після проведеного лікування показник цАМФ знизився в 2,1 рази відносно вихідного показника та дорівнював 13,0±0,35 нмоль/л, що було вище за норму в 1,1 рази та нижче за аналогічний показник в групі заставлення в 1,5 рази. Показник цГМФ складав 5,4±0,15 нмоль/л, що було нижчим за вихідний показник в 1,44 рази та показник в групі зіставлення в 1,35 рази та вищим за норму лише в 1,03 рази. Внаслідок цього коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював 2,4±0,14, знизившись в 1,5 рази.

В групі зіставлення (яка отримувала лише загальноприйняте лікування) цАМФ знизилася в 1,33 рази відносно вихідного показника та складала 20,7±0,8 нмоль/л, що було вище за норму в 1,7 рази. Показник цГМФ дорівнював 7,3±0,17 нмоль/л, знизившись в 1,02 рази, але все ще був вірогідно вище за норму в 1,4 рази. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого незначного зниження показників цАМФ та цГМФ також був вищим за норму в 1,2 рази та дорівнював 2,8±0,15 (рис. 2).

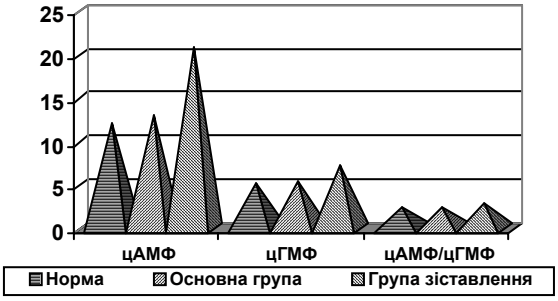

Рисунок 2. Рівень ЦН у крові хворих на СДР після лікування.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що включення в комплексну терапію хворих із СДР комбінації імуноактивного препарату ПО та сучасного антидепресанту мелітору, доцільно

в патогенетичному плані, оскільки нами встановлене істотне зниження показників циклічних нуклеотидів у хворих, що отримували даний препарат. Враховуючи широке розповсюдження даної патології, отримані нами дані можна вважати важливими для клінічної практики.

Висновки:

1. До початку проведення лікування в обстежених пацієнтів з діагнозом СДР спостерігалися зниження емоційного настрою, почуття провини, ангедонія, стомлюваність, порушення уваги, збудження, загальмованість, безсоння або, навпаки, сонливість у денний час, зниження апетиту та ваги, інколи – підвищення апетиту та ваги тіла, в окремих випадках суїцідальні думки, та навіть спроби, іпохондрія, соціальна відгородженість, маячні ідеї самопригнічення та самозвинувачення. Серед соматичних проявів захворювання у хворих відмічалися слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, артралії, дифузні міалгії, відчуття утрудненого дихання, тахіпное, прискорене серцебиття, схуднення, неприємний смак або гіркота у роті, закрепи або проноси, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.
2. При вивченні рівня ЦН у крові хворих на СДР було встановлено, що вміст цАМФ був вище за норму в середньому 2,3 рази, концентрація цГМФ збільшувався в середньому 1,5 рази. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого зростання показників також був підвищеним в середньому 1,6 рази.
3. Після завершення лікування в основній групі хворих на СДР спостерігалася позитивна динаміка в плані редукції клінічних проявів депресивного синдрому та поліпшення афективного фону. Так, в цій групі хворих відмічалося суттєве покращення емоційного настрою, зникнення почуття провини та явищ ангедонії, стомлюваності, збудження або загальмованості, нормалізація апетиту та ваги тіла та відсутність суїцідальних думок. Хворі стали більш соціально активними, бажаніше ставилися до оточуючих.
4. Включення до комплексу лікувальних засобів комбінації імуноактивного препарату ПО та сучасного антидепресанту мелітору забезпечує майже повну нормалізацію вмісту ЦН у крові хворих. Так, концентрація цАМФ знизилася в 2,1 рази відносно вихідного показника та дорівнювала 13,8±0,35 нмоль/л, що було вище за норму в 1,1 рази та нижче за аналогічний показник в групі заставлення в 1,5 рази. Показник цГМФ складав 5,4±0,15 нмоль/л, що було нижчим за вихідний показник в 1,44 рази та показник в групі зіставлення в 1,35 рази та відповідала верхньої межі норми. Внаслідок цього коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював 2,4±0,14, знизившись в 1,5 рази стосовно вихідного рівня. В той же час лікування хворих на СДР тільки загальноприйнятими засобами (група зіставлення) не забезпечує чітко вираженої позитивної динаміки.
5. Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим і та клінічно доцільним застосування комбінації ПО та мелітору як засобів патогенетичної терапії у хворих на СДР.

ЛІТЕРАТУРА:

1. 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.
2. Медик В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – Изд-во: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.
3. Мелітор: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 18.08.2006 р. Наказ МОЗ України №572.
4. Мосолов С.Н. Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий / С.Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакология.–2000.–Т.1, № 1. Приложение №1.
5. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказ МОЗ України №743.
6. Федоров Н.А. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине / Н.А. Федоров, М.Г. Радуломацкий, Г.Е. Чехович. – М.: Медицина, 1990. – 192 с.
7. Хаитов Р.М. Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М Хаитов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. – 2003. – №3. – С. 21-24.
8. Чеботарьов Є.В. Функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів у дорослих хворих з соматоформними депресіями / Є.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 187-189.
9. Чеботарьов Є.В. Стан ліпопероксидації та рівень «метаболічної інтоксикації» у хворих на соматоформні депресивні розлади при лікуванні депривітом та альфа-токоферолом / Є.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 5. – С. 189-193.
10. Чеботарьов Є.В. Ефективність комбінації мелітору та поліоксидонію в корекції порушень метаболізму оксиду азоту у хворих на соматизовані депресивні розлади / Є.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 195-199.
11. Beck A.T. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson // Arch. Gen. Psychiat. — 1961. — Vol. 4. — P. 561–571.
12. Cleare A.J. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome / A.J. Cleare, J. Bearn, T. Allain // J. Affect. Disord. – 1995. – V. 34, № 4. – P. 283-289.
13. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders / R. Kellner // Psychother. Psychosom. – 1994. – V. 61. – P. 4-24.
14. Lipowski Z.J. Somatization: the concept and its clinical application / Z.J. Lipowski // Am. J. Psychiatry. – 1988. – V. 145. – P. 11-21.
15. Hamilton M. Rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. – 1960. – Vol. 23. – P. 56-62.

Надійшла 16.11.2009 р.
Рецензент: доц.Т.П.Тананакіна