

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ РАННІХ ПІСЛЯІНСУЛЬТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ КОМПЛЕКСНО КОРЕКЦІ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ РАННІХ ПІСЛЯІНСУЛЬТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ КОМПЛЕКСНО КОРЕКЦІ – Вивчено патобіохімічні особливості розвитку депресивних розладів у 34 хворих на ішемічний інсульт атеросклеротично-гіпертонічного генезу на прикладі гуморальних факторів запалення (інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка) і системи оксиду азоту та оцінено комплексний вплив кортексину та ранньої кінезітерапі на їх динаміку. Встановлено, що розвиток ранніх післяінсультних депресивних розладів корелює зі зростанням концентрації прозапального інтерлейкіну-6, зростанням рівня нітрит-аніону в крові, що поєднувалось з вищим рівнем депресії за шкалою Гамільтона. Раннє призначення комбінації кортексину та кінезітерапі, порівняно з стандартною терапією, знижує рівень депресії за шкалою Гамільтона, інтенсивність запально відповіді та нормалізує параметри системи оксиду азоту в пацієнтів з ранніми післяінсультними депресивними розладами.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РАННИХ ПОСЛЕИНСУЛЬТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ПОДХОДЫ К ИХ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ – Изучены патобioхимические особенности развития депрессивных расстройств у 34 больных с ишемическим инсультом атеросклеротического-гипертонического генеза на примере гуморальных факторов воспаления (интерлейкина-6 и С-реактивного белка) и системы оксида азота, и оценено комплексное воздействие препарата кортексин и ранней кинезитерапии на их динамику. Установлено, что развитие ранних послеинсультных депрессивных расстройств коррелирует с ростом концентрации провоспалительного интерлейкина-6, ростом уровня нитрит-аниона в крови, что сочеталось с высоким уровнем депрессии по шкале Гамильтона. Раннее назначение комбинации кортексина и кинезитерапии по сравнению со стандартной терапией снижает уровень депрессии по шкале Гамильтона, интенсивность воспалительного ответа и нормализует параметры системы оксида азота у пациентов с ранними послеинсультными депрессивными расстройствами.

PATHOGENIC PECULIARITIES OF EARLY POSTSTROKE DEPRESSIVE DISORDERS AND APPROACHES TO THEIR COMPLEX CORRECTION – Patobiochemical peculiarities of depressive disorders development was studied in 34 patients with ischemic stroke of atherosclerotic and hypertensive origin according to the humoral factors of inflammation (interleukin-6 and C-reactive protein) and of nitric oxide. The combined effect of the drug cortexin and early kinesitherapy on their dynamics was assessed. It was revealed that the early development of poststroke depressive disorders correlates with increasing concentration of pro-inflammatory interleukin-6, increasing levels of nitrite anion in the blood, combined with high levels of depression according to Hamilton scale. Early treatment with a combination of cortexin and kinesitherapy compared with standard therapy reduces depression according to Hamilton scale score, as well as the intensity of inflammatory response and normalizes the parameters of the system of nitric oxide in patients with early poststroke depressive disorders.

Ключові слова: інсульт, депресія, запалення, кортексин.

Ключевые слова: инсульт, депрессия, воспаление, кортексин.

Key words: stroke, depression, inflammation, cortexin.

ВСТУП Захворюваність на цереброваскулярну патологію невпинно росте. Інсульт тривалий час залишається однією з провідних причин інвалідності та третьою причиною смертності в Україні та світі [1]. Якість життя пацієнтів, які перенесли інсульт, х працездатність

визначається не тільки залишковим неврологічним дефіцитом, але і психоемоційним станом у ранньому та віддаленому періодах, соціальною реадаптацією. Вже більше століття відомо про таке ускладнення інсульту як депресія, яке зустрічається у 18–61 % постінсультних хворих [5, 7]. Постінсультні депресивні розлади пов'язані з порушенням відновлення когнітивних функцій та тісно корелюють з тяжкістю інсульту, розміром вогнища, функціональним дефіцитом [3, 6, 7]. У пацієнтів з післяінсультною депресією у віддаленому періоді смертність зростає у 8 разів протягом наступних 15 місяців, а при розвитку клінічних ознак в ранньому відновному періоді інсульту ризик смерті зростає у 3,5 раза протягом наступних 10 років [9].

Патогенез депресії, зокрема ендогенно, до кінця не відомий. Серотонінова гіпотеза депресії стверджує, що у пацієнтів з цією патологією знижуються показники плазмової концентрації триптофану і знижується концентрація серотоніну в мозку та збільшується кількість серотонінових рецепторів в ГМ [10]. Триптофан – попередник серотоніну, а його концентрація в плазмі крові значною мірою корелює з концентрацією серотоніну в головному мозку [10]. В експериментах показано, що призначення амінокислот, конкуруючих з триптофаном у проникинні через гематоенцефалічний бар'єр, приводило до виникнення або посилення депресії. Не зважаючи на це, гіпотеза про серотонінергічну дисфункцію при депресії не забезпечує достатніх пояснень природи. Відомо, що депресія супроводжується збільшенням продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α) та інтерферону-γ (ІФН-γ), а також білками гострої фази [11]. При депресії концентрація триптофану в плазмі знижується за рахунок індукції індоламін-2,3-діоксигенази (ІДО), перетворюючи його на метаболіти триптофану, в свою чергу ІДО індукується при запаленні, в основному за рахунок стимулюючої дії таких цитокінів як ІЛ-6, ІФН-γ, ФНП-α [10, 11].

Саме тому в роботах останніх років запалення розглядають як важливий механізм розвитку депресії не тільки за рахунок зменшення концентрації триптофану, який ставить під загрозу весь обмін серотоніну в головному мозку, але й тому, що деякі його метаболіти мають виражені нейротоксичні та поведінкові ефекти [11].

З досліджень останніх років відомо, що гострий період ішемічного інсульту характеризується цілим комплексом патологічних реакцій, серед яких поряд з ексайтотоксичністю, оксидативним стресом, некрозом, апоптозом важлива роль належить процесам запалення [4, 13]. Дослідження цитокінового статусу в гострому періоді інсульту показали, що існує тісний взаємозв'язок між величиною ішемічного вогнища та ІЛ-6, С-реактивним білком, рівнем гіперпродукції оксиду азоту. Вплив прозапальних цитокінів, що утворюються у гострому періоді інсульту, на стан психоемоцій-

них функцій і їх роль в розвитку ранніх післяінсультних депресивних розладів залишається невивченим.

Для запобігання запального процесу в центральній нервовій системі було запропоновано різні стратегії лікування. Проте із більш ніж тисячі потенційних протизапальних агентів, які були апробовані в клінічних дослідженнях, жоден не продемонстрував позитивних достовірних результатів [12]. Тому триває пошук ефективних комплексних імунорегулюючих препаратів, які б впливали на різні ланки запального процесу, а також мали б нейротропну дію. Одним із препаратів з комплексною нейромодулюючою дією є кортексин, який містить в своєму складі збалансований комплекс амінокислот та нейрегуляторних пептидів. Останнім часом велику увагу надають ранній реабілітації, яка не тільки знижує неврологічний дефіцит після інсульту, але й, за даними зарубіжних авторів, може стати дієвим методом профілактики післяінсультних тривожно-депресивних розладів.

Метою роботи стало вивчити патобіохімічні особливості розвитку депресивних розладів у хворих на ішемічний інсульт на прикладі гуморальних чинників запалення та системи оксиду азоту, й оцінити комплексний вплив кортексину та ранньої кінезітерапії на їх динаміку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 34 пацієнти: 11 жінок та 23 чоловіки віком 45–64 років з первинним церебральним ішемічним інсультом різної локалізації, які були госпіталізовані в стаціонар у 1-шу добу розвитку захворювання. У дослідження не включали пацієнтів із вхідним рівнем свідомості менше 10 балів за шкалою ком Глазго та афазією. Ступінь неврологічного дефіциту за NIHSS становив $(10,6 \pm 1,4)$ бала, ступінь інвалідизації за шкалою Бартеля. Нейропсихологічне обстеження передбачало оцінку та збір даних спеціального анамнезу, тестування за шкалою депресії Гамільтона. Діагностику депресивних розладів проводили за критеріями DSM-IV [2].

Стан гуморальних чинників запалення оцінювали за рівнем сироваткового ІЛ-6, С-реактивного білка та концентрації метаболітів оксиду азоту (нітрит-аніону) [8]. Рівень сироваткового ІЛ-6 визначали імуноферментним методом, концентрацію С-реактивного білка визначали латексним методом, рівень нітрит-аніону – спектрофотометричним методом на основі реакції з реак-

тивом Гріса [8]. Зазначені обстеження проводили в динаміці на 3 та 14 день перебування в стаціонарі.

Залежно від отриманого лікування, пацієнтів поділили на три групи: до групи порівняння увійшли пацієнти, які протягом перших 10 днів захворювання отримували лише базисну терапію, а активну реабілітацію рухових функцій починали з 10 дня захворювання (група порівняння, $n=10$); першою основною групою, до базисно медикаментозної терапії з першого дня захворювання призначали дозовану кінезітерапію (перша основна група, $n=12$), пацієнти другою основною групою, окрім базисної терапії, отримували дозовану кінезітерапію та препарат кортексин в дозі 10 мг на добу внутрішньом'язово протягом 10 перших днів захворювання (друга основна група, $n=12$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Дослідження гуморальних чинників запалення засвідчило, що гострий період інсульту супроводжується активацією прозапальних інтерлейкінів на прикладі ІЛ-6 та зростанням концентрації С-реактивного білка у всіх клінічних групах пацієнтів (табл.1). Не зважаючи на наявність ознак системного запалення, рівень нітрит-аніону в більшості пацієнтів у перші 3 доби спостереження був підвищений і позитивно корелював ($r=+0,63$) із сумарним балом за шкалою Гамільтона. Позитивний кореляційний зв'язок середньою силою встановлено між рівнем концентрації ІЛ-6 на 14 добу захворювання у групі порівняння і сумарним балом за шкалою Гамільтона ($r=+0,64$).

Результати впливу призначення ранньої фізичної реабілітації та комбінації кінезітерапії і кортексину на динаміку обраних біохімічних показників подані у таблиці 1.

Аналіз впливу різних методів лікування на динаміку вищезгаданих гуморальних чинників показав, що в групі порівняння на 14 добу перебування в стаціонарі спостерігалось наростання ознак системного запалення – зростання концентрації ІЛ-6 на 36,7 % порівняно з 3 добою ($p<0,001$), підвищення рівня СРБ на 49,7 % порівняно з першим обстеженням ($p<0,05$). Концентрація метаболітів NO на 14 добу спостереження мала тенденцію до підвищення, проте зміни були недостовірними ($p>0,05$). Призначення до основного курсу лікування ранньої фізичної реабілітації знизило інтенсивність наростання системно запально відповіді

Таблиця 1. Концентрація інтерлейкіну-6, С-реактивного білка та метаболітів оксиду азоту в крові пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту

| Показник | Група | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|
| | група порівняння (n=10) | | перша основна група (n=12) | | друга основна група (n=12) | |
| | 3 день | 14 день | 3 день | 14 день | 3 день | 14 день |
| Концентрація ІЛ-6 (нг/мл) | 14,93±2,40 | 20,41±2,71 $p_1<0,001$ | 13,61±0,93 | 14,5±1,06 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ | 14,1±3,93 | 10,9±2,78 $p_1<0,05$ $p_2<0,001$ $p_3<0,05$ |
| Концентрація СРБ (г/л) | 6,75±1,46 | 10,11±3,67 $p_1<0,05$ | 7,56±0,95 | 6,8±0,71 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ | 7,3±0,98 | 5,8±0,99 $p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,05$ |
| Концентрація нітрит-аніону (мкмоль/л) | 4,58±0,87 | 5,41±0,70 $p_1>0,05$ | 4,32±0,64 | 5,11±0,61 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$ | 4,1±0,32 | 4,57±0,55 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$ |

Примітка: 1. p_1 – порівняно з 3 днем; 2. p_2 – порівняно з групою порівняння; 3. p_3 – порівняно з першою основною групою.

– концентрація ІЛ-6 зросла, порівняно з третьою добою, лише на 6,5 % ($p < 0,05$) та на 28,9 % була меншою, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У другій основній групі, пацієнти яко окрім ранньої фізично реабілітації до курсу лікування отримували кортексин, спостерігалась аналогічна позитивна тенденція – рівень прозапального ІЛ-6 на 14 добу в них становив ($10,9 \pm 2,78$) нг/мл, що було навіть на 24,8 % нижче, ніж у першій основній групі, нижчою порівняно з іншими двома групами ($p < 0,01$, $p < 0,05$) була і концентрація СРБ. Рівень оксиду азоту на 14 добу був достовірно нижчим, порівняно не лише з групою порівняння ($p < 0,05$), але й першою основною групою ($p < 0,05$).

Як видно із таблиці 2, при наявності практично однакових вихідних показників рівня депресії за шка-

лою Гамільтона в першій основній групі на 14 день лікування середній бал був достовірно меншим порівняно з показниками 3 дня ($p < 0,05$). У групі порівняння також встановлена тенденція до зниження депресивних розладів, проте різниця у тестуванні між 3 та 14 днем спостереження виявилась недостовірною. Достовірно кращі показники за шкалою Гамільтона, порівняно з 3 добою ($p < 0,05$) та порівняно з групою пацієнтів, яка отримувала лише базисну терапію ($p < 0,05$), були зареєстровані в другій основній групі на 14 добу. Найнижчий середній бал за шкалою Гамільтона було зареєстровано у другій групі порівняння, пацієнти яко отримували комбіновану терапію – базисну терапію, курсове лікування кортексином та ранню фізичну реабілітацію.

Таблиця 2. Результати нейропсихологічного тестування хворих у гострому періоді ішемічного інсульту залежно від терміну початку активно фізично реабілітації та призначення кортексину

| Показник | Група | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|--|----------------------------|--|
| | група порівняння (n=10) | | перша основна група (n=12) | | друга основна група (n=12) | |
| | 3 день | 14 день | 3 день | 14 день | 3 день | 14 день |
| Рівень депресії (шкала Гамільтона) | 14,8±1,8 | 12,3±1,4 $p_1 > 0,05$ | 14,1±2,3 | 9,1±1,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ | 14,0±1,4 | 8,7±1,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ |
| Індекс Бартеля | 43,3±4,8 | 51,7±4,6 $p_1 < 0,05$ | 43,1±2,5 | 58,5±2,6 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ | 45,3±1,9 | 63,1±3,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ |

Примітки: 1. p_1 – порівняно з 3 днем; 2. p_2 – порівняно з групою порівняння; 3. p_3 – порівняно з першою основною групою.

Після проведеного лікування у всіх пацієнтів відзначали регрес неврологічно симптоматики при високих достовірних відмінностях в усіх групах. Характер цього процесу ілюструє позитивну динаміку змін показників ступеня інвалідизації індексу Бартеля.

ВИСНОВКИ Розвиток ранніх депресивних розладів корелює зі зростанням концентрації прозапального ІЛ-6.

1. У пацієнтів з ранніми післяінсультними тривожно-депресивними розладами характерним є зростання рівня сироваткових метаболітів оксиду азоту в гострий період інсульту, що поєднувалось з вищим рівнем депресії за шкалою Гамільтона.

2. Раннє призначення комбінації кортексину та кінезітерапі, порівняно з стандартною терапією, знижує рівень депресії за шкалою Гамільтона.

3. Раннє призначення комбінації кортексину та кінезітерапі, порівняно з стандартною терапією, знижує рівень системно запально відповіді та нормалізує параметри системи оксиду азоту в пацієнтів з ранніми післяінсультними депресивними розладами.

4. Раннє призначення комбінації кортексину та кінезітерапі, порівняно з стандартною терапією, знижує рівень системно запально відповіді та нормалізує параметри системи оксиду азоту в пацієнтів з ранніми післяінсультними депресивними розладами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т. С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – № 1. – С. 3–7.
2. Міщенко Т. С. Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку / Т. С. Міщенко, Л. Ф. Шестопалова, М. А. Трищинська // Методичні рекомендації. Харків. – 2008. – 36 с.

3. Скворцова В. И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств / В. И. Скворцова, Е. А. Петрова, О. С. Брусов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 7. – С. 35–40.

4. Benakisa C. Inflammation and stroke / C. Benakisa, L. Hirata, R. A. Du Pasquier [et al.] // *Kardiovaskuläre Medizin*. – 2009. – Vol. 12. – P. 143–150.

5. Berg A. Poststroke Depression / A. Berg, L. Psych, H. Palomaki [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 138.

6. Bogousslavsky J. William Feinberg Lecture 2002: Emotions, Mood, and Behavior After Stroke / J. Bogousslavsky // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1046–1050.

7. Gainotti G. Determinants and consequences of post-stroke depression / G. Gainotti, C. Marra // *Curr. Opin. Neurol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 85–89

8. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.

9. Jorge R. E. Mortality and Poststroke Depression: A Placebo-Controlled Trial of Antidepressants / R. E. Jorge, R. G. Robinson, S. Arndt [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1823–1829.

10. Maes M. The Serotonin Hypothesis of major depression. Selected Chapters on Mood Disorders / M. Maes, H. Y. Meltzer // *Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress*. New York NY: Raven Press. – 1995. – P. 933–944.

11. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression / M. Maes // *Neuroendocrinology Letters*. – 2008. – Vol. 29. – P. 1–5.

12. 1026 experimental treatments in acute stroke / V. E. O'Collins, M. R. Macleod, G. A. Donnan [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 467–77.

13. Wang Q. The inflammatory response in stroke / Q. Wang, X. N. Tang, M. A. Yenari // *J Neuroimmunol.* – 2007. – 184. – 53–68.

Отримано 18.10.11