

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ПІДЛІТКІВ З СОМАТИЗОВАНИМИ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НУКЛЕІНАТУ

Г.С. Рачкаускас, Є.О. Мулік, Л.Л.Погребняк,
Є.В. Височин, І.Г.Рачкаускене

*Луганський державний медичний університет
Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня*

Вступ

Серед усієї психічної патології у дітей та підлітків найбільш розповсюджені депресивні розлади (ДР). Соматизовані депресивні розлади (СДР) займають особливе місце серед ДР в підлітковому віці і є найчастішою психічною патологією з якою зустрічаються педіатри загальної практики і лікарі вузької спеціалізації. Клінічна практика свідчить про те, що хворі підлітки на соматизовані депресивні стани у 84% випадків за первинною медичною допомогою звертаються до лікарів загальної медичної практики і лише декілька років поспіль - до лікаря-психіатра [1]. Симптоми соматизованого розладу можуть стосуватися будь-якої частини тіла чи системи, але найчастіше хворі скаржаться на шлунково-кишкові відчуття (біль, відрижка, блювота, нудота тощо) аномальні шкірні відчуття (сверблячка, печія, поколювання, оніміння тощо), сексуальні та менструальні скарги. Таким чином, соматизовані розлади мають характер "умовної бажаності", тобто можуть зафіксуватися і повторно відтворюватися в суб'єктивно важких ситуаціях за механізмом "втечі у хворобу". Епідеміологічні дослідження вказують, що на СДР хворіють 2% дітей у віці до 12 років. У підлітковому віці даний показник збільшується до 8% у хлопчиків і 10% у дівчаток. Декілька пізніше, у віці 13-19 років, відсоток захворюваності у дівчаток істотно підвищується і досягає 16%. За даними дослідників близько 4,9% дітей страждають вираженими депресивними розладами з соматичним компонентом [6]. Нами встановлено, що у підлітків

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

з СДР поряд із порушеннями психоемоційного фону з наявністю соматичних проявів виявляються також істотні порушення з боку імунної системи, що сприяє погіршанню стану таких пацієнтів та більш тривалому і важкому перебігу хвороби.

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 цитокінового профілю крові хворих підлітків з соматизованими депресивними розладами при застосуванні сучасного імуноактивного препарату нуклеінату.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 76 хворих (46 дівчини та 31 хлопець) віком від 12 до 18 років. Клінічні прояви хвороби відповідали рубрикам F33.11 (рекурентний депресивний розлад) або F32.11 (біполярний афективний розлад, помірний депресивний епізод із соматичними симптомами) згідно критеріїв МКХ-10 [6]. Хворі були розподілені на 2 групи: основну (39 підлітків) та групу зіставлення (37 підлітків). Усі пацієнти отримували загальноприйнятну терапію СДР (СІЗЗС у середньотерапевтичних дозах для підліткового віку + психотерапія). Пацієнти групи зіставлення отримували загальноприйнятну терапію депресій, а хворі основної групи - додатково нуклеінат усередину по 1 капсулі (250 мг) 2 рази на добу зранку та ввечері після вживання їжі протягом 25-30 діб поспіль.

Нуклеінат - імуномодулюючий засіб, який стимулює лейкоцитоз у кістковому мозку, відновлюючи диференціацію, якісний та кількісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності. Має протизапальну активність і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів. В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать такі механізми: стимулювання про-

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

цесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендегенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації; підвищення енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроенергетичних сполук, таких як АТФ; нормалізація NO-синтезної активності, інгібування окисних процесів у клітинних мембранах, стабілізація мембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції інтерферону та стимулювання противірусного захисту; активація гіпофізарно-наднирковозальної системи зі збільшенням рівня ендегенних глюкокортикоїдів [6]. Нуклеїнат зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р. (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02).

Для характеристики психічного стану спостережуваних підлітків, хворих на СДР використовували стандартизований багатофакторний метод дослідження особи СБМДО [7], колірний тест Люшера [4], шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [9], алгоритмізовану програму діагностики афективних розладів та шизофренії для дітей дошкільного та шкільного віку - SADS (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School) [10].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження у хворих обох груп вивчали динаміку рівню прозапальних цитокінів (ЦК) (ІЛ-1 β , ФНП α) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" - ProCon (РФ - СПб) : ProCon ІЛ-1 β , ProCon TNF α , ProCon ІЛ-4 та ProCon ІЛ-10 [2,8].

Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windows® Professional, Microsoft® Office 2010, Statistica 6,0) на персональному комп'ютері Intel® Core 2 Duo 2,66 GHz та порівнювали між собою в основній групі та групі зіставлення [3].

Отримані результати та їх обговорення

У обстежених хворих виявлялися ізольовані соматичні симптоми, які мають місце впродовж декількох років, а саме,

шлунково-кишкові прояви у вигляді болю, відрижки, регургітації, блювоти, нудоти; шкірні відчуття у вигляді паління, коління, 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. Афектна симптоматика у таких пацієнтів була невираженою, вони часто заперечували факт зниженого настрою і наявність зв'язку своєї хвороби з психічними розладами.

В результаті проведених імунологічних досліджень до лікування в обох групах були встановлені однотипові порушення з боку показників цитокінового профілю крові (таблиця 1).

Таблиця 1
Цитокіновий профіль крові підлітків, хворих на СДР, до початку лікування (M \pm m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=39)	зіставлення (n=37)	
ІЛ-1 β , пг/мл	8,6 \pm 0,5	31,4 \pm 0,8***	29,8 \pm 0,7***	>0,05
ФНП α , пг/мл	5,4 \pm 0,3	25,2 \pm 1,2***	25,1 \pm 1,1***	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	21,3 \pm 1,2***	22,5 \pm 1,3***	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	1,28 \pm 0,05	0,96 \pm 0,07*	0,99 \pm 0,05*	>0,05
ІЛ-1 β /ІЛ-10	6,72 \pm 0,04	32,7 \pm 1,25***	30,1 \pm 1,2***	>0,05
ФНП α /ІЛ-10	4,22 \pm 0,03	26,6 \pm 0,05***	25,4 \pm 0,08***	>0,05

Примітка: в таблиці 1, 2 достовірність різниці між показниками хворих та нормою при P<0,05 - *, P<0,01 - **, P<0,001 - ***; P - достовірність різниці показників після лікування в основній групі та групі зіставлення.

Так, в основній групі хворих концентрація прозапальних ЦК суттєво підвищувалась відносно норми: ІЛ-1 β - в середньому в 3,65 рази (P<0,001), складаючи 31,4 \pm 0,8 пг/мл, ФНП α - в 4,66 рази, дорівнюючи 25,2 \pm 1,2 пг/мл. Концентрація про-

тизапальних ЦК знижувалася відносно норми, ІЛ-4 складав $21,3 \pm 1,2$ пг/мл, що було нижче норми в 2,22 рази, ІЛ-10 дорівнював $0,96 \pm 0,07$ пг/мл, зменшившись в 1,3 рази. Кратність збільшення ІЛ-1 β /ІЛ-10 відносно норми склала 4,87 рази і даний показник складав $32,7 \pm 1,25$. ФНП α /ІЛ-10 - відповідно 6,3 рази і складав в середньому $26,6 \pm 0,05$.

В групі зіставлення до проведення лікування рівень прозапальних ЦК ІЛ-1 β та ФНП α підвищувався в 3,5 та 4,7 рази відповідно. Концентрація протизапальних ЦК була помірно знижена. Рівень ІЛ-4 складав $22,5 \pm 1,3$ пг/мл, що було нижче норми в 2,1 рази. Концентрація ІЛ-10 дорівнювала $0,99 \pm 0,05$ пг/мл та була меншою за норму в 1,3 рази.

Виходячи з виражених зсувів концентрації вивчених ЦК у крові хворих коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 підвищувався в 4,5 рази та складав $30,4 \pm 1,2$. Індекс ФНП α /ІЛ-10 був також вище норми в 6 разів та складав $25,3 \pm 0,07$.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування хворих підлітків на СДР було встановлено, що в основній групі (яка отримувала нуклеїнат) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників цитокінового профілю, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних ЦК (ІЛ-1 β та ФНП α) на фоні помірного підвищення вмісту протизапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10), у зв'язку з чим індекси ІЛ-1 β /ІЛ-10 та ФНП α /ІЛ-10 знижувалися до верхньої межі норми (таблиця 2).

Таблиця 2

Цитокіновий профіль крові підлітків, хворих на СДР, після завершення лікування (M \pm m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		p
		основна (n=39)	зіставлення (n=37)	
ІЛ-1 β , пг/мл	$8,6 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,3$	$16,1 \pm 0,5^{**}$	<0,05
ФНП α , пг/мл	$5,4 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,3^{**}$	<0,01
ІЛ-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$46,9 \pm 1,5$	$32,5 \pm 1,5^{**}$	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	$1,28 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,05^{***}$	<0,05
ІЛ-1 β /ІЛ-10	$6,72 \pm 0,04$	$7,06 \pm 0,02$	$15,9 \pm 0,05^{***}$	<0,01
ФНП α /ІЛ-10	$4,22 \pm 0,03$	$4,84 \pm 0,5$	$12,2 \pm 0,06^{***}$	<0,001

Так, в основній групі хворих підлітків (які отримували нуклеїнат) концентрація ІЛ-1 β зменшилась в 3,53 рази відносно

вихідного показника та складала $8,9 \pm 0,3$ пг/мл. Рівень ФНП α виріс в 4 рази до значення $6,1 \pm 0,4$ пг/мл. Показник ІЛ-4 виріс відносно аналогічного показника до лікування в 2,2 рази та дорівнював $46,9 \pm 1,5$ пг/мл. Концентрація ІЛ-10 підвищився в 1,3 рази, складаючи $1,26 \pm 0,03$ пг/мл. Індекси ІЛ-1 β /ІЛ-10 та ФНП α /ІЛ-10 свідчили про нормалізацію співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК у хворих підлітків на СДР основної групи. Індекс ІЛ-1 β /ІЛ-10 складав $7,06 \pm 0,02$, що було нижче вихідного показника в 4,6 рази. Коефіцієнт ФНП α /ІЛ-10 також знизилася до верхньої межі норми та дорівнювало $4,84 \pm 0,5$.

У групі зіставлення також мала місце тенденція до відновлення показників системи ЦК, однак суттєво менша, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування у пацієнтів цієї групи показники цитокінового профілю суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ІЛ-1 β в хворих підлітків групи зіставлення в цей період обстеження хоча і знижувався відносно початкового рівня у 1,85 рази, однак залишався у 1,9 рази вище норми та в 1,8 рази вище аналогічного показника в основній групі; концентрація ФНП α - в 2,3 рази вище норми та в 2 рази вище відповідного рівню в протилежній групі. Концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 в групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, залишалася менше нормальних значень у 1,5 рази. Вміст ІЛ-10 в групі зіставлення залишався в 1,3 рази нижче норми та відповідного показника групи зіставлення в 1,25 рази, складаючи $1,01 \pm 0,05$ пг/мл. Індекс ІЛ-1 β /ІЛ-10 також зазнав незначного зменшення (в 2 рази) але все ще залишався вище норми та показника основної групи в 2,4 та 2,25 рази відповідно. ФНП α /ІЛ-10 був більше за норму в 2,9 рази.

Таким чином, після завершення лікування за допомогою нуклеїнату в основній групі хворих підлітків відмічається практично повна нормалізація з боку показників цитокінового профілю, а саме пониження рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП α) та підвищення протизапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10), що свідчило про зниження протизапальних властивостей крові, а в клінічному

плані сприяло чітко вираженій позитивній динаміці клініко-лабораторних показників.

Висновки

1. У хворих підлітків виявлялися соматичні симптоми, які мають місце впродовж декількох років, а саме, шлунково-кишкові прояви у вигляді болю, відрижки, регургітації, блювоти, нудоти; шкірні відчуття у вигляді паління, колення, оніміння, хворобливості. Дана симптоматика була тісно пов'язана з неприємними життєвими подіями, труднощами або конфліктами, хворі опиралися спробам обговорення можливості її психологічної обумовленості.

2. У підлітків, які хворіють на СДР спостерігалось підвищення вмісту прозапальних ЦК ФНП α та ІЛ-1 β при помірному зниженні концентрації ЦК з протизапальною активністю - ІЛ-4, ІЛ-10.

3. Включення сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування підлітків, хворих на соматизовані ДР сприяє поступовому зниженню вмісту у крові ФНП α та ІЛ-1 β з підвищенням синтезу ЦК протизапальної дії - ІЛ-4, ІЛ-10, що свідчить про нормалізацію цитокинового спектру крові.

4. У хворих підлітків на СДР групи зіставлення відмічалася позитивна динаміка з боку вивчених показників, але менш виражена, ніж у пацієнтів основної групи (які додатково отримували нуклеїнат).

5. У подальшому було б доцільно продовжити вивчення впливу даного препарату на інші імунологічні та біохімічні показники у підлітків, які хворіють на СДР.

Література

1. Антропов Ю.Ф. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков / Ю.Ф. Антропов, Ю.С. Шевченко. - М.: Изд-во Инст. Психотерапии, Изд-во НГМА, 2000. - 320 с.
2. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.

3. 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.

4. Люшер М. Цветовой тест Люшера / Люшер М. - М.: Эксмо-Пресс, 2002. - 186 с.

5. Нуклеїнат: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р.

6. Подольский А.И. Диагностика подростковой депрессивности / А.И. Подольский, О.А. Идобаева, П.Хейманс. - СПб.: Питер, 2004. - 202 с.

7. Собчик Л.Н. СМЛЛ. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности / Л.Н. Собчик. - СПб.: Речь, 2007. - 224 с.

8. Тест системы ProCon IL1 beta (интерлейкин-1 β человека), ProCon TNF alpha (фактор некроза опухоли альфа человека), ProCon IL4 (интерлейкин-4 человека), ProCon IL10 (интерлейкин-10 человека) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

9. Hamilton M. Rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. -1960. - Vol. 23. - P. 56-62.

10. Kaufman J. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initian reability and validity data / J. Kaufman, B. Birmaher, D. Brent // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. - 1997. - Vol. 36. - P. 980-988.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Мулік Є.О., Погребняк Л.Л., Височин Є.В., Рачкаускаене І.Г. Цитокиновий профіль крові підлітків з соматизованими депресивними розладами при застосуванні нуклеїнату.

В даній роботі був вивчений цитокиновий статус у підлітків, які хворіють на соматизовані депресивні розлади (СДР) та було встановлено суттєве підвищення прозапальних цитокинів (ЦК) ФНП α та ІЛ-1 β на фоні помірного зниження ЦК з протизапальною активністю ІЛ-4, ІЛ-10. Застосування сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату в комплексі лікування підлітків, хворих на СДР, сприяло нормалізації вивчених показників.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, цитокиновий профіль крові, підлітки, нуклеїнат, лікування.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Мулик Е.О., Погребняк Л.Л., Высочин Е.В., Рачкаускаене И.Г. Цитокиновий профіль крові підлітків з соматизованими депресивними розладами при застосуванні нуклеїната.

В даній роботі був вивчений цитокиновий статус у підлітків, які хворіють на соматизовані депресивні розлади (СДР) і було встановлено суттєве підвищення провоспалительних цитокинів (ЦК) ФПН α і ІЛ-1 β на фоні помірного зниження ЦК з протиповалительною активністю ІЛ-4, ІЛ-10. Застосування сучасного імуноактивного препарату нуклеїната в комплексі лікування підлітків, хворих СДР, сприяло нормалізації вивчених показувачів.

Ключевые слова: соматизовані депресивні розлади, цитокиновий профіль крові, підлітки, нуклеїнат, лікування.

Summary

Rachkauskas G.S., Mulik E.O., Pogrebnyak L.L., Vysochin E.V., Rachkauskene I.G. The cytokine profile of blood of teenagers with somatic depressive disorders at application of nucleinas.

In the given work has been studied the cytokine status at teenagers who are ill somatic depressive disorders (SDD) and essential increase proinflammatory cytokines (CK) TNF α and IL-1 β has been established against moderate decrease of the CK with antiinflammatory activity IL-4, IL-10. Application of a modern immunoactive preparation nucleinas in a complex of treatment of the teenagers with SDD promoted normalisation of the studied indicators.

Key words: somatic depressive disorders, the cytokine profile of blood, teenagers, nucleinas, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є.Казакова
д.мед.н., проф. М.О.Пересадин

УДК 618.333-08-039.76-036-092

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ЗАМЕРШЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

А. Н. Тищенко

Харьковский национальный медицинский университет

Вступление

Наиболее часто, от 45,3% до 88,6% случаев, потери беременности ранних сроков обусловлены неразвивающейся или замершей беременностью (ЗБ) [1,2]. Этиология невынашивания беременности разнообразна и зависит от многих факторов, одни из них, непосредственно, приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Таким образом, прерыванию беременности может предшествовать остановка процессов эмбриогенеза - замершая беременность [1,3]. Увеличение частоты замерших беременностей, очевидно, на фоне хронического воспаления эндометрия, вызывают интерес к вопросу о локальном иммунном статусе женщин, а также к изменениям, способствующим хронизации процесса и персистенции возбудителя. Однако эти вопросы остаются малоизученными, особенно с позиции локального иммунитета при данной патологии [3,4]. При исследовании уровня интерлейкинов было установлено, что при персистенции бактериально-вирусной инфекции приводит к активации иммунопатологических процессов, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6), что служит препятствием для создания в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, которая необходима для формирования защитного барьера и предотвращения выкидыша. При несостоявшемся выкидыше - замершей беременности, пассивное состояние матки обусловлено глубокими изменениями ее нервно-мышечного аппарата. Учитывая, что состав вагинального микроценоза, является гормонально зависимым состоянием и может быть связано с гор-