

Резюме

Харченко В.В. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації при застосуванні карбонату, цитраргініну та магне В6.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації виявлено суттєве підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації у крові - проміжних (дієнових кон'югат) та кінцевого - маленового діальдегіду та показника перекисного гемолізу еритроцитів. Включення до комплексу медичної реабілітації комбінації карбонату, цитраргініну та магне В6 сприяло позитивній клініко-біохімічній динаміці та нормалізації показників ліпопероксидації.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, ліпопероксидація, карбонат, цитраргінін, магне В6, медична реабілітація.

Резюме

Харченко В.В. Показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с гипертонической болезнью, в периоде медицинской реабилитации при применении карбоната, цитраргинина и магне В6.

Установлено, что у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с гипертонической болезнью, в периоде медицинской реабилитации выявлено существенное повышение содержания продуктов липопероксидации в крови - промежуточных (диеновых конъюгат), конечного - маленового диальдегида и показателя перекисного гемолиза эритроцитов. Включение в комплекс медицинской реабилитации комбинации карбоната, цитраргинина и магне В6 способствовало позитивной клинико-биохимической динамике и нормализации показателей липопероксидации.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, липопероксидация, карбонат, цитраргинин, магне В6, медицинская реабилитация.

Summary

Harchenko V.V. Lipoperoxydation's indexes at patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from arterial hypertension at application of carbonat, citrarginin, magne-B6 in the period medical rehabilitation.

The patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from arterial hypertension have the substantial increase of content of product of lipoperoxydation in blood - DK, MDA and PHE. Inclusion in the complex medical rehabilitation of combination of carbonat, citrarginin, magne-B6 assistance to normalization of indexes of lipoperoxydation and increase of treatment's efficiency.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, arterial hypertension, lipoperoxydation, carbonat, citrarginin, magne-B6, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.І. Коломієць

УДК 616.895.4-092:612.017.1.018

**АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА
СОМАТИЗОВАНІ ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ ПРИ
ЛІКУВАННІ МЕЛІТОРОМ ТА ПОЛІОКСИДОНІЄМ**

Є.В. Чеботарьов

Луганський державний медичний університет

Вступ

Серед хворих, що звертаються до терапевтів і госпіталізуються в терапевтичні відділення хворих особливою групу складають пацієнти зі всілякими, незрідка множинними скаргами, у яких при ретельних повторних обстеженнях не вдається виявити об'єктивних змін з боку внутрішніх органів. В результаті виникають діагностичні, диференціально-діагностичні і, звичайно, терапевтичні проблеми. З особливою гостротою це відчувають на собі лікарі амбулаторно-поліклінічної служби і перш за все інтерністи, до яких в першу чергу звертаються подібні "важкі" хворі. Особливості клінічної симптоматики, стан психо-емоційної сфери хворих та їх поведінкові реакції разом з негативними даними об'єктивного обстеження дозволяють підозрювати в даної категорії пацієнтів психогенний характер наявних розладів [1].

Найчастіше приводом для звернення до терапевта є саме ті симптоми, які імітують всіляку патологію внутрішніх органів і позначаються в сучасних класифікаціях, як соматизовані розлади (СР). Під СР слід розуміти стани, в клінічній картині яких на перший план виступають "соматичні" або псевдосоматичні скарги, а власне психічні порушення ховаються за "соматичними" проявами і "не помічаються" ні хворими, ні лікарями. Істотною особливістю цих станів є саме походження соматичних симптомів з порушень психіки, тоді як сама психічна природа цих розладів залишається нерозпізнаною [9,12].

Поняття соматизовані депресивні розлади (СДР) введено в МКХ-10, причому СДР об'єднуються в одну групу з невротич-

ними і стресовими розладами, виходячи із загальної "психогенної" етіології. Загальною ознакою СДР, згідно цим класифікаціям, є виникнення фізичних симптомів, що "повторюються, разом з постійними вимогами хворих повторних медичних обстежень всупереч негативним результатам і завіренням лікарів про відсутність фізичної основи" [15]. Значна увага на сучасному етапі патогенезу депресій приділяється вивченню характеру порушень імунологічного та біохімічного гомеостазу у хворих на СДР [13,14]. Тому потрібна розробка досить ефективних способів лікування та профілактики рецидивів СДР, що має суттєве значення для клінічної психіатрії.

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 активності ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на соматизовані депресивні розлади при лікуванні мелітором та поліоксидонієм.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 86 пацієнтів у віці від 20 до 45 років (58 жінок і 28 чоловіків) з різними типами соматизованих депресивних розладів. Основна група налічувала 44 особи, група зіставлення - 42 особи. Хворі групи зіставлення отримували загальноприйняте лікування, хворі основної групи лікувалися за допомогою мелітору та поліоксидонію (ПО). Обидві групи хворих на СДР, що знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком та статтю хворих, а також ступенем вираженості депресії. В обох групах 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) [2].

Мелітор - антидепресант, основною діючою речовиною якого є агомелатин. Відомо, що агомелатин не впливає на захоплен-

ня 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. 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. 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 [6]. Мелітор дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 572 від 18.08.2006 р. (реєстраційне посвідчення № UA/4972/01/01).

ПО - новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбоксетил) -1,4-етиленпіперазінній бромід 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 антитілоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату [10]. 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, тератоген-

ної і канцерогенної дії. Препарат призначається для активації імунітету у дорослих та дітей [3]. ПО 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 хіміо- та променевої терапії; дисбактеріозах у дітей; для активації процесів регенерації при переломах, опіках тощо; для корекції імунodefіцитних станів при старінні і впливі несприятливих факторів; при вторинних імунodefіцитних станах [10]. 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) [18], шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [17], а також шкалу Монтгомері-Асберг для оцінки депресії (MADRS) [16].

Для аналізу стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) була вивчена активність її ферментів - каталази (КТ) [7] і супероксиддисмутази (СОД) [8] спектрофотометрично.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft WindowsXP professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [4,11]; враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях [5].

Отримані результати та їхнє обговорення

З клінічних позицій СДР були представлені у вигляді больових (алгічних) синдромів (кардіалгій, абдоміналгій, міалгій), різних сенестопатій (неприємні, дискомфортні відчуття) та веге-

тативних дисфункцій. Серед останніх мали місце вегетативно-дисфункціональні розлади серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової, сечостатевої сфер. Разом з проявами вегетативної дисфункції різної міри вираженості загальною ознакою всіх соматоформних розладів була наявність в хворих симптомів тривоги (тривожно-фобічні та інші тривожні розлади). Багато з цих тривожних розладів (агорафобії, соціофобії, специфічні фобії) і супроводжуючі їх вегетативні прояви виявлялися ситуативно обумовленими, у зв'язку з чим пацієнти прагнули уникати відповідних ситуацій. Незрідка симптоми тривоги поєднувалися з проявами депресії (змішані тривожно-депресивні розлади).

У результаті проведених біохімічних досліджень встановлено, що хворих на СДР як основної, так і групи зіставлення до початку проведення лікування мало місце суттєве зниження активності системи АОЗ (таблиця 1).

Таблиця 1

Активність ферментів системи АОЗ у хворих з СДР до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Основна група (n=44)	Група зіставлення (n=42)	P
КТ, МО мг Нв	392±11	245±10,3**	240±9,8**	<0,05
СОД, МО мг Нв	29,5±2,4	14,0±2,1***	14,2±2,3***	<0,05

Примітка: у таблицях 1; 2 вірогідність розбіжностей відносно норми * при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

Так, були виявлені зсуви активності ферментів системи АОЗ, як правило, це було зниження активності каталази (в середньому в 1,6 рази, при нормі 392±11 МО мг/Нв; P<0,05) та чітко виражена тенденція до зниження активності СОД, яка складала 14,1±2,2 МО мг/Нв (при нормі 29,5±2,4 МО мг/Нв; P<0,01) (рисунк 1).

Таким чином, до початку лікування в обстежених хворих обох груп були виявлені суттєві порушення з боку вивчених біохімічних показників, що свідчили про пригнічення ферментативної активності системи АОЗ.

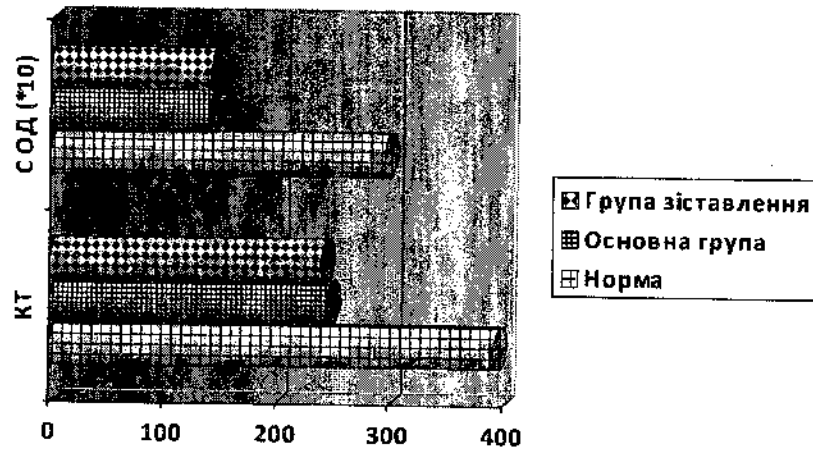


Рисунок 1. Показники активності системи АОЗ у хворих на СДР до лікування.

Після завершення лікування у хворих основної групи (яка приймала мелітор та ПО) була відмічена позитивна динаміка вивчених біохімічних показників (таблиця 2).

Таблиця 2

Активність ферментів системи АОЗ у хворих з СДР після проведеного лікування (M±m)

Показники	Норма	Основна група (n=44)	Група зіставлення (n=42)	P
КТ, МО/мг Нб	392±11	389±11,2	315±10,5*	<0,05
СОД, МО/мг Нб	29,5±2,4	29,4±1,5	22,7±2,1*	<0,05

Так, в основній групі хворих (які отримували мелітор та ПО) активність КТ підвищилася в 1,59 рази порівняно з аналогічним показником до лікування та складала 389±11,2 МО/мгНб, що було на рівні нижньої межі норми (392±11 МО/мгНб). Активність СОД у хворих цієї групи також зазнала значних змін, підвищившись в 2,1 рази відносно вихідного рівня та складала 29,4±1,5 МО/мгНб, знаходячись в межах норми (29,5±2,4 МО/мгНб).

У хворих групи зіставлення (які отримували загальноприйнятну терапію) також відмічалися покращення з боку вивче-

них показників, але менш виражені. Активність КТ після проведеного лікування складала 315±10,5 МО/мгНб, що було вище в 1,3 рази відносно вихідного показника, та в 1,24 і в 1,23 рази нижче за показник норми та аналогічний показник в основній групі (які отримували мелітор та ПО). Активність СОД зазнала змін в позитивну сторону, складаючи 22,7±2,1 МО/мгНб, але цей показник також був нижче в 1,3 рази за показник в основній групі та норму (29,5±2,4 МО/мгНб) (рисунок 2).

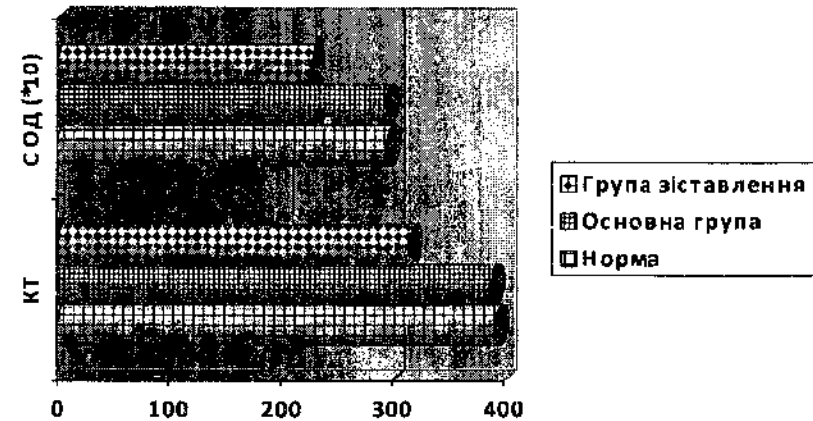


Рисунок 2. Показники активності системи АОЗ у хворих на СДР після лікування.

Виходячи з отриманих даних, що у пацієнтів основної групи, які в комплексі лікування отримували мелітор та ПО відмічається більш ефективніша стабілізація активності ферментативної ланки системи АОЗ, а в клінічному плані - скорочення терміну досягнення стійкої клінічної ремісії СДР та попередженню подальшого його прогресування, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним використання даної комбінації препаратів в лікуванні хворих на СДР.

Висновки

1. З клінічних позицій СДР були представлені у вигляді больових (алгічних) синдромів (кардіалгій, абдоміналгій, міалгій), різних сенестопатій (неприємні, дискомфортні відчут-

тя) та вегетативних дисфункцій. Серед останніх мали місце вегетативно-дисфункціональні розлади серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової, сечостатевої сфер.

2. Разом з проявами вегетативної дисфункції різної міри вираженості загальною ознакою всіх соматизованих розладів була наявність в хворих симптомів тривоги (тривожно-фобічні та інші тривожні розлади). Багато з цих тривожних розладів (агорафобії, соціофобії, специфічні фобії) і супроводжуючі їх вегетативні прояви виявлялися ситуаційно обумовленими, у зв'язку з чим пацієнти прагнули уникати відповідних ситуацій. Незрідка симптоми тривоги поєднувалися з проявами депресії (змішані тривожно-депресивні розлади).

3. У хворих з СДР відмічаються біохімічні зсуви, які характеризуються зниженням активності ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) в середньому в 1,6 рази, при нормі 392 ± 11 МО мг/Нб; $P < 0,05$) та чітко виражена тенденція до зниження активності СОД, яка складала $14,1 \pm 2,2$ МО мг/Нб (при нормі $29,5 \pm 2,4$ МО мг/Нб; $P < 0,01$).

4. Під впливом комбінації мелітору та ПО відмічається відновлення нормальних показників активності ферментів системи АОЗ - КТ та СОД. В основній групі хворих активність КТ підвищилася в 1,59 рази порівняно з аналогічним показником до лікування та складала $389 \pm 11,2$ МО/мгНб, що було на рівні нижньої межі норми (392 ± 11 МО/мгНб), активність СОД підвищилася в 2,1 рази відносно вихідного рівня та складала $29,4 \pm 1,5$ МО/мгНб, знаходячись в межах норми ($29,5 \pm 2,4$ МО/мгНб).

5. В групі зіставлення (які отримували загальноприйнятну терапію) також відмічалися покращення з боку вивчених показників, але менш виражені. Активність КТ після проведеного лікування складала $315 \pm 10,5$ МО/мгНб, що було вище в 1,3 рази відносно вихідного показника, та в 1,24 і в 1,23 рази нижче за показник норми та аналогічний показник в основній групі (які отримували мелітор та ПО). Активність СОД зазнала змін в позитивну сторону, складаючи $22,7 \pm 2,1$ МО/мгНб, але цей показник також був нижче в 1,3 рази за показник в основній групі та норму ($29,5 \pm 2,4$ МО/мгНб).

6. В подальшому доцільно продовжити вивчення впливу комбінації мелітору та ПО на інші імунологічні та біохімічні показники при лікуванні хворих із СДР.

Література

1. Костюченко С.И. Эпидемиология психического здоровья в Украине / С.И. Костюченко // *НейроNEWS*. - 2008. - №2. - 9-13.
2. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / Під ред. Б.В. Михайлова, С.І. Табачнікова, О. К. Напреенка, В. В. Домбровської // *Новини української психіатрії*. - Харків, 2003. - Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm>.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Мелітор: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 18.08.2006 р. Наказ МОЗ України №572.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 1. - С.16-18.
8. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // *Укр. биохимический журнал*. - 1989. - Т. 61, №2. - С. 14 - 27.
9. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка. - Харьков: Арис, 2003. - 350 с.
10. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосу-

вання препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказ МОЗ України №743.

11. Салин В.Н. Практикум по курсу "Статистика" (в системе Statistica) / В.Н. Салин, Э.Ю. Чурилова. - М.: Социальные отношения, 2002. - 188 с.

12. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. - М.: Медицина, 2003. - 232 с.

13. Чеботарьев Е.В. Функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів у дорослих хворих з соматоформними депресіями / Е.В. Чеботарьев // Український медичний альманах. - 2008. - Т. 11, № 4. - С. 187-189.

14. Чеботарьев Е.В. Стан ліпопероксидації та рівень "метаболическої інтоксикації" у хворих на соматоформні депресивні розлади при лікуванні депривітом та альфа-токоферолом / Е.В. Чеботарьев // Український медичний альманах. - 2008. - Т. 11, № 5. - С. 189-193.

15. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders / R. Kellner // Psychother. Psychosom. - 1994. - V. 61. - P. 4-24.

16. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // Br. J. Psychiatry. - 1979. - Vol. 134. - P. 382-389.

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

18. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica / A.S. Zigmond, R.P. Snaith. - 1983. - Vol. 67. - P. 361-370.

Резюме

Чеботарьев Е.В. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на соматизовані депресивні розлади при лікуванні мелітором та поліоксидонієм.

У хворих з соматизованими депресивними розладами наголошуються біохімічні порушення, які характеризуються зниженням активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) - каталази (КТ) і супероксиддисмутази (СОД). Використання комбінації мелітору та пол-

іоксидонію сприяє швидшій ліквідації клінічних симптомів даного захворювання, істотному скороченню терміну досягнення стійкої ремісії. Під впливом даної комбінації наголошується нормалізація показників активності ферментів системи АОЗ - КТ і СОД.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, антиоксидантний захист, мелітор, поліоксидоній, лікування.

Резюме

Чеботарев Е.В. Активность ферментов системы антиоксидантной защиты у больных соматизированными депрессивными расстройствами при лечении мелитором и полиоксидонием.

У больных с соматизированными депрессивными расстройствами отмечаются биохимические сдвиги, которые характеризуются снижением активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) - каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Использование комбинации мелитора и полиоксидония способствует более быстрой ликвидации клинических симптомов данного заболевания, существенному сокращению срока достижения стойкой ремиссии. Под влиянием данной комбинации отмечается нормализация показателей активности ферментов системы АОЗ - КТ и СОД.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, антиоксидантная защита, мелитор, полиоксидоний, лечение.

Summary

Chebortaryov E.V. Activity of enzymes of antioxidant protection system at patients with somatic depressive disorders at treatment by melitor and polyoxidonium.

At patients with somatic depressive disorders was detected biochemical shifts which are characterised depression of activity of enzymes of antioxidative protection system (AOP) - catalases (CT) and superoxidismutaze (SOD) become perceptible. Combination use melitor and polyoxidonium assists faster liquidation of clinical symptoms of the given disease, essential reduction of term of proof remission. Under the influence of the given combination of indicators of activity enzymes of system AOP - CT and SOD becomes perceptible.

Key words: somatic depressive disorders, antioxidant protection, melitor, polyoxidonium, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є.Казакова