УДК 616.316.5-002-022-092:612.017.1

Є. Ю. Вербицький

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТРАЛЮ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ СТРЕСОВИМИ РОЗЛАДАМИ

Е. Ю. Вербицкий

Эффективность антраля в комплексном лечении больных с посттравматическим стрессовым расстройством

Ye. Yu. Verbitsky

Effectiveness of antrals in complex treatment of patients with posttraumatic stress disorder

У хворих з посттравматичними стресовими розладами до початку лікування виявляється пригнічення функціональної активності моноцитів (зменшення показників фагоцитарної активності моноцитів). Використання антралю в комплексі лікування хворих з посттравматичними стресовими розладами сприяє позитивній динаміці вивчених імунологічних показників — підвищуються показники фагоцитарної активності моноцитів, та в цілому сприяє підвищенню якості життя обстежених пацієнтів. Отже, застосування антралю в терапії депресивних розладів патогенетично обґрунтоване, оскільки сприяє відновленню імунологічного гомеостазу.

Ключові слова: показники фагоцитарної активності моноцитів, гепатопротектор антраль

У больных с посттравматическими стрессовыми расстройствами до начала лечения имеет место подавление функциональной активности моноцитов — уменьшение показателей фагоцитарной активности моноцитов. Использование антраля в комплексе лечения больных с посттравматическими стрессовыми расстройствами способствует положительной динамике изученных иммунологических показателей — повышаются показатели фагоцитарной активности моноцитов и в целом способствует повышению качества жизни обследованных пациентов. Таким образом, применение антраля в терапии депрессивных расстройств патогенетически обосновано, поскольку способствует восстановлению иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: показатели фагоцитарной активности моноцитов, гепатопротектор антраль

Patients with posttraumatic stress disorders before treatment there is a suppression of functional activity of monocytes — a decrease in performance of phagocytic activity of monocytes. Use of antral in the complex treatment of patients with posttraumatic stress disorder contributes to the positive dynamics of the studied immunological parameters — indicators of increased phagocytic activity of monocytes and generally contributes to the quality of life of patients studied. That way, antral application in the treatment of depressive disorders pathogenetically justified, since the recovery of immune homeostasis.

Key words: indicators of phagocytic activity of monocytes, hepatoprotector antral

В науковій літературі досить висвітлені питання негативного впливу депресії, дратівливості, гніву, безпорадності, тривоги на стан здоров'я і, зокрема, на імунну систему — як на функціонування її на рівні цілісної системи, так і за окремими показниками. Молекулярні основи етіопатоґенезу посттравматичних стресових розладів (ПТСР) ще недостатньо вивчені, що ускладнює розробку ефективних методів лікування цього захворювання. Однак результати деяких досліджень свідчать, що одним з патологічних процесів, що вносять свій внесок у розвиток ПТСР, є дисфункція імунної системи організму [1, 7, 9]. Вважають, що ключова роль у регуляції цієї взаємодії належить нейротрансмітерам, зокрема біогенним амінам, які мають рецептори на клітинах як нервової, так і імунної системи [9, 10, 13]. Серотонін є одним з основних нейротрансмітерів в центральній нервовій системі. Серотонін модулює активність імунної системи, такі клітинні реакції як-от міграція, фагоцитоз, генерація супероксид аніону і продукування цитокінів [9, 10, 12].

Медикаменти, які зазвичай використовують в лікуванні ПТСР, належать до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, такі, як-от флуоксетин (прозак), сертралін (золофт), пароксетин та ін. [4]. Останнім часом в лікуванні ПТСР рекомендовано використання лікарських засобів з груп ноотропів та нормотиміків, які надають загальностимулювальний вплив на центральну нервову систему. Пацієнти з ПТСР під час використання комбінації психотропних засобів менше відчувають симптоми цієї хвороби, якщо лікування антидепресантами триває, принаймні, півроку. Однак треба враховувати побічні ефекти від застосування найбільш вживаних засобів для терапії депресії, оскільки часто використовувані інгібітори зворотного захоплення серотоніну діють на кишечник, спричиняючи нудоту і порушення травлення. Тривале застосування нормотиміків (ламотриджину) може супроводжуватися зниженням в крові нейтрофілів, лейкоцитів і тромбоцитів, нудотою, підвищенням активності печінкових трансаміназ, болем в суглобах, м'язах і кінцівках [3, 4]. Враховуючи розвиток побічних ефектів від тривалого застосування психотропних препаратів в патогенетичному лікуванні ПТСР і наявність імунологічних порушень у хворих із психічними розладами, які пов'язані із стресом, нами було використано антраль.

Застосування препарату сприяє зменшенню астено-вегетативних порушень (один із компонентів депресії), поліпшує апетит, нормалізує сон, зменшує диспепсичні прояви (відчуття печії, переповненості шлунка навіть після прийому незначної кількості їжі, а також біль у ділянці живота). Антраль сприяє послабленню наслідків дії гепатотоксинів на клітини печінки і нормалізації показників структурно-функціонального стану органа. Курсове застосування антралю підтримує активність антиоксидантних систем організму, стабілізує структуру печінки та мембран гепатоцитів [5, 6].

Виходячи з цього, метою роботи було вивчення впливу антралю на стан фагоцитарної активності моноцитів у хворих з посттравматичними стресовими розладами.

Було обстежено 88 пацієнтів з ПТСР, з яких було 43 жінки (48,9 %) та 45 чоловіків (51,1 %); усі обстежені — віком від 23 до 56 років (середній вік — 36,1 ± 2,2 років). В усіх хворих діагностовано посттравматичні стресові розлади в активній стадії, які потребували тривалого використання психотропних засобів. Обстежуваних пацієнтів поділено на 2 групи — основну (47 осіб) та зіставлення (41 особа). Усім хворим призначали патогенетичну терапію із застосуванням селективного інгібітору зворотного захоплення серотоніну (золофт) по 150 мг на добу в комбінації

© Вербицький Є. Ю., 2017

з нормотиміком (ламотриджин) по 100 мг на добу. Патогенетичне лікування проводили протягом 5—8 місяців. Пацієнти основної групи додатково отримували протизапальний гепатопротектор з антиоксидантною активністю антраль, який призначали по 0,2 г (1 табл.) після їжі двічі на добу протягом 30 діб. Пацієнти групи зіставлення гепатопротектори не отримували (власне бажання).

Дослідження фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) здійснювали чашечковим методом [7]; при цьому як тест-об'єкт використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штам 505. Підраховували такі показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП) [7].

Статистичне оброблення результатів проведене із застосуванням програми Microsoft Excel 2007 (Microsoft® Windows® XP Professional, USA) та програми Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA). Обчислювали основні статистичні константи, сукупність даних подано у вигляді середнього значення ($M \pm m$), у квадратних дужках — 1 й 3 квартілі і медіани. У зв'язку з наявністю малої вибірки у групах обстежених перевірку статистичних гіпотез проводили із застосуванням непараметричних методів (критерій Манна — Уїтні, Колмогорова — Смірнова и Вальда — Вольфовіца) [3].

Під час проведення імунологічного обстеження було встановлено, що показники ФАМ до початку лікування як в основній групі хворих на ПТСР, так і в групі зіставлення мали суттєві відхилення від норми. Зокрема, ФІ в основній групі хворих з ПТСР до початку лікування був у середньому в 1,59 раза нижче норми ($p < 0,001$) та становив (18,0 ± 1,5)%, ФЧ у цей період дослідження було знижено в 1,82 раза та складало 2,2 ± 0,08 ($p < 0,01$). Показник ІА в основній групі хворих був в середньому в 1,29 раза нижче норми ($p < 0,05$) і досягав значення (11,0 ± 0,15)%, ІП складав (16,7 ± 0,26)%, що було нижче норми в 1,6 раза ($p < 0,001$). В групі зіставлення до початку лікувальних заходів показник ФІ становив в середньому (18,5 ± 0,7)%, що було нижче відповідного показника норми в 1,55 раза ($p < 0,001$), ФЧ у осіб цієї групи до початку лікування було зменшеним порівняно з відповідним показником норми в 1,74 раза, що дорівнювало 2,3 ± 0,15 ($p < 0,001$). Показник ІА в осіб, які склали групу зіставлення, до початку лікування також був зниженим і становив в середньому (11,6 ± 0,2)%, що було в 1,22 раза менше норми ($p < 0,05$). Значення ІП у хворих групи зіставлення в цей період дослідження складав в середньому (16,8 ± 0,15)%, що було зниженим в 1,58 раза відносно норми, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1. **Показники ФАМ у хворих з ПТСР до початку лікування ($M \pm m$)**

Показники	Норма	Групи обстежених		*p*
		основна ($n = 47$)	зіставлення ($n = 41$)	
ФІ, %	28,6 ± 0,8 [25,4; 30,0]	18,0 ± 1,5*** [15,1; 20,4]	18,5 ± 0,7*** [15,3; 20,2]	> 0,05
ФЧ	4,0 ± 0,06 [3,8; 4,1]	2,2 ± 0,08*** [2,0; 2,4]	2,3 ± 0,15*** [2,1; 2,4]	> 0,05
ІА, %	14,2 ± 0,6 [13,2; 16,0]	11,0 ± 0,15* [9,8; 12,7]	11,6 ± 0,2* [9,9; 12,9]	> 0,05
ІП, %	26,5 ± 0,9 [24,1; 28,1]	16,7 ± 0,26*** [13,6; 19,0]	16,8 ± 0,15*** [14,1; 19,4]	> 0,05

Примітка. Тут і далі: вірогідність різниць порівняно з нормою: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$, *** — при $p < 0,001$; стовпчик *p* — показник вірогідності різниць між основною та групою зіставлення

Отже, всі обстежені хворі на ПТСР мали однотипові зсуви показників, що були вивчені.

Після завершення лікування у пацієнтів основної групи, які додатково отримували гепатопротектор антраль, було виявлено чітко виражену позитивну динаміку показників макрофагально-фагоцитарної системи (МФС). У пацієнтів, що склали основну групу, на момент завершення курсу лікування спостерігалася практично повна нормалізація показників, які характеризують функціональний стан МФС (табл. 2).

Таблиця 2. **Показники ФАМ у хворих з ПТСР після завершення лікування ($M \pm m$)**

Показники	Норма	Групи обстежених		*p*
		основна ($n = 47$)	зіставлення ($n = 41$)	
ФІ, %	28,6 ± 0,8 [25,4; 30,0]	28,3 ± 0,6 [22,8; 30,0]	23,6 ± 0,6* [19,2; 24,6]	< 0,05
ФЧ	4,0 ± 0,06 [3,8; 4,1]	3,9 ± 0,05 [3,6; 4,0]	3,2 ± 0,06* [3,1; 3,7]	< 0,05
ІА, %	14,2 ± 0,6 [13,2; 16,0]	14,7 ± 0,5 [12,1; 15,5]	14,1 ± 0,5* [12,0; 15,0]	> 0,05
ІП, %	26,5 ± 0,9 [24,1; 28,1]	25,9 ± 0,7 [20,8; 27,6]	21,3 ± 0,3* [18,6; 23,4]	< 0,05

Значення ФІ в осіб основної групи на момент завершення лікування складало (28,3 ± 0,6)%, ФЧ становило 3,9 ± 0,05, що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція спостерігалася і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили (14,7 ± 0,5)% та (25,9 ± 0,26)% відповідно. Щодо пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише патогенетичну терапію, ФІ підвищився до (23,6 ± 0,6)%, однак був нижче норми у середньому в 1,2 раза ($p < 0,05$); ФЧ у цих хворих збільшилося порівняно з вихідним його значенням в 1,4 раза і становило 3,2 ± 0,06, що однак було у середньому в 1,25 раза менше норми ($p < 0,05$). ІА в обстежених хворих групи зіставлення не виходив за межі норми і складав у середньому (14,1 ± 0,5)% ($p > 0,05$).

В усіх хворих, які були під спостереженням, після завершення патогенетичного лікування ІП не досягав меж норми, у середньому складаючи (21,3 ± 1,3)% ($p < 0,05$). Отже, на момент завершення лікування в більшості пацієнтів групи зіставлення, що отримували лише загальноприйняті препарати, значення цих показників були достовірно нижчими, ніж аналогічні показники в основній групі та відповідні показники норми. Водночас у осіб, що додатково отримували антраль в комплексі лікування ПТСР (основна група), вивчені показники ФАМ вірогідно від норми не відрізнялися, що свідчить про відновлення функціонального стану МФС.

Відомо, що зниження ФАМ може мати суттєве патогенетичне значення в загальних механізмах формування імунодефіцитного стану. Диспансерне спостереження довело, що у хворих основної групи показники функціональної активності моноцитів зберігалися в межах норми протягом 3 місяців. У групі зіставлення в цей період обстеження у 23 (56,1 %) пацієнтів відзначалася нормалізація показників ФАМ. Погіршання показників ФАМ в основній групі хворих було виявлено через 3 місяці після завершення прийому курсу антралю, тому можна вважати доцільним використовувати гепатопротектор з антитоксичними та імуномодулювальними властивостями в лікуванні хворих з депресією.

Отже, результати проведених досліджень дозволяють зробити такі висновки.

1. У хворих з ПТСР виявлені суттєві порушення в системі неспецифічної антиінфекційної резистентності — зниження показників фагоцитарної активності моноцитів, що свідчить про зниження функціональної активності макрофагальної фагоцитарної системи.

2. В процесі патогенетичного лікування депресивних станів у хворих на ПТСР відбувається помірне відновлення імунологічного гомеостазу неспецифічної ланки системного імунітету, але з часом показники функціональної активності моноцитів погіршуються.

3. Застосування антралю в комплексі лікування хворих з посттравматичними стресовими розладами зумовлює не лише нормалізацію імунологічних показників, які характеризують функціональний стан неспецифічного імунітету, а й підтримує тривалий період їх нормалізації.

У подальших дослідженнях планується дослідження впливу антралю на стан імунокомплексних реакцій у хворих з посттравматичними стресовими розладами.

Список літератури

1. Волошин М. В. Хроническое посттравматическое стрессовое расстройство (клинико-терапевтические аспекты) : пособие для врачей. Москва, 2004. С. 43—57).

2. Золофт. Інструкція для клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 15.02.08, № 75.

3. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев : Морион, 2002. 160 с.

4. Новиков В. А., Логосов А. В., Ласков В. Б. Особенности клиники и лечения посттравматических стрессовых расстройств у комбатантов // Военно-медицинский журнал. 2009. № 3. С. 48—52).

5. Самогальська О. Є. Ефективність препарату «Антраль» при неалкогольній жировій хворобі печінки // Сучасна гастроентерологія. 2009. № 5. С. 85—88.

6. Фролов В. М., Григорьева А. С. Антраль — эффективный препарат для лечения заболеваний печени // Український медичний часопис. 2003. № 2 (34). С. 65—68.

7. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Гаврилова Л. А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лабораторное дело. 1990. № 9. С. 27—29.

8. Altemus M., Dhabhar F. S., Yang R. Immune function in PTSD // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1071. P. 167—183.

9. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults / [Binder E. B., Bradley R. G., Liu W. et al.] // JAMA. 2008. Vol. 299, N 11. P. 1291—1305.

10. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder / [De Kloet C. S., Vermetten E., Bikker A., et al.] // Mol. Psychiatry. 2007. Vol. 12, N 5. P. 443—453.

11. Gill J. M., Saligan L., Woods S., Page G. PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities // Perspect. Psychiatr. Care. 2009. Vol. 45, N 4. P. 262—277. DOI: 10.1111/j.1744-6163.2009.00229.x

12. Hovhannisyan L. P., Mkrtchyan G. M., Sukiasian S. H., Boyajyan A. S. Alterations in the complement cascade in post-traumatic stress disorder // JACI. 2010. Vol. 21, N 6. P. 3. doi: 10.1186/1710-1492-6-3

13. Pace T. W., Heim C. M. A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities // Brain Behav. Immun. 2011. Vol. 25, N 1. P. 6—13.

14. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder / [Von Känel R., Hepp U., Kraemer B. et al.] // J. Psychiatr. Res . 2007. Vol. 41, N 9. P. 744—752.

Надійшла до редакції 22.03.2017 р.

ВЕРБИЦЬКИЙ Євген Юрійович, аспірант кафедри психіатрії та наркології, Державного закладу «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна; e-mail: retolerance@gmail.com

VERBITSKY Yevgeny, Graduate student, State Establishment "Luhansk State Medical University", Department of Psychiatry and Narcology, Rubizhne, Ukraine; e-mail: retolerance@gmail.com