

Є. В. Чеботарьов, асистент кафедри психіатрії та наркології,  
Г. С. Рачкаускас, д-р мед. наук, проф. кафедри психіатрії та наркології  
Луганський державний медичний університет (м. Луганськ)

## ДИНАМІКА ЗМІСТУ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ (ЦАМФ ТА ЦГМФ) У КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕПРИВІТОМ ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛОМ

Проблема вивчення депресивних розладів (ДР), хоча і має тривалу історію до теперішнього часу остаточно не вирішена. Як свідчить аналіз літератури, ця обставина може бути пов'язана з тим, що численні дослідження, в тому або іншому ступені з питань психопатології, що стосуються ДР, не тільки виконані на клінічно неоднорідному матеріалі, але і засновані на різних методологічних і концептуальних підходах [4, 15].

Маловивченим на сьогоднішній день є біохімічний й імунологічний фон при розвитку у хворих афективної патології, його вплив на симптоматику основного захворювання, застосування адаптогенів і імунотекторів у комплексному лікуванні депресивних розладів у хворих різних вікових категорій [7].

Важливе значення має виявлення взаємозв'язку між патофізіологічними і нейрохімічними механізмами розвитку депресій і клінічною феноменологією ДР і, як наслідок, розроблення патогенетично обґрунтованих методів лікування. Раніше нами вже вивчався стан ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих з даною патологією [12]. Тому у цьому плані нашу увагу привернуло вивчення імунологічних і біохімічних аспектів патогенезу депресій, а саме динаміки показників циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у хворих на соматоформні депресивні розлади (СДР) при застосуванні комбінації депривіту та альфа-токоферолу.

Метою роботи було вивчення впливу комбінації сучасних вітчизняних препаратів депривіту та альфа-токоферолу (вітаміну Е) на рівень циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у крові хворих на соматоформні ДР.

Під спостереженням перебували 90 пацієнтів віком від 20 до 45 років (56 жінок і 34 чоловіки) з різними формами депресій, зокрема 57 хворих з діагнозом рекурентний депресивний розлад із соматичними симптомами (F 33.11 згідно з МКХ-10), 14 — соматизований розлад (F 45.0), 19 — легкий депресивний епізод із соматичними симптомами (F 32.11) [6, 14]. Для реалізації мети роботи всі хворі на СДР, які перебували під спостереженням, були поділені на 2 групи — основну (46 пацієнтів) і групу зіставлення (44 хворих), які були рандомізовані за статтю, віком і клінічним діагнозом. Пацієнти основної групи додатково до загальноприйнятого лікування отримували комбінацію депривіту (по 1 таблетці 1—3 рази на добу протягом 5 тижнів) та альфа-токоферолу (по 100 мг 2 рази на добу протягом 20 днів). Хворі групи зіставлення отримували загальноприйняте лікування антидепресантами [10, 11].

Депривіт — анкіолітичний засіб рослинного походження, стандартизований екстракт трави звіробію. Основним діючим компонентом його є гіперіцин, який перешкоджає розвитку порушень нейротрансмітерної передачі (гальмує зворотний захват норадреналіну і серотоніну), здатний пригнічувати активність моноаміноксидази і катехол-0-метилтрансферази, нормалізує секрецію інтерлейкіну-6. Флавоноїди екстракту звіробію, зв'язуючись з бензодіазепіновими рецепторами, спричиняють седативний ефект. Чинить сприятливу дію на функціональний стан центральної нервової системи,

усуває тривогу і напругу, підвищує настрій, фізичну працездатність і нормалізує сон [3]. Показаннями до застосування депривіту є психоvegetативні розлади (апатія, пригніченість, тривога, неспокій, дратівливість, порушення емоційного настрою), збудження і/або нервова напруга, астеноневротичний синдром, психоемоційні порушення в період менопаузи, порушення сну. Випускається даний препарат ВАТ «Київський вітамінний завод» [5]. Депривіт затверджений наказом МОЗ України № 496 від 27.08.07 р. як лікарський препарат, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/6967/01/01).

Альфа-токоферол (вітамін Е) — жиророзчинний вітамін, який має високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, бере участь у біосинтезі гема і білків, проліферації клітин та інших найважливіших процесах клітинного метаболізму. Вітамін Е покращує споживання тканинами кисню. Виявляє ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин, стимулюючи утворення нових капілярів. Імуномодельючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету. Більша частина препарату виводиться з організму з сечею, частково — з жовчю [13]. Цей препарат випускається у вигляді капсул, кожна з яких містить 0,1 г  $\alpha$ -токоферолу ацетату (вітаміну Е) (у перерахунку на 100 %). Альфа-токоферол (вітамін Е) затверджений наказом МОЗ України № 140 від 17.03.2004 р. як лікарський препарат, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0717/01/02).

Для діагностики депресивних проявів нами використувалися такі психометричні шкали: госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) [1], шкала Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [17], а також шкала Монтомері — Асберг для оцінки депресії (MADRS) [18]. В осіб зі встановленим діагнозом депресивний розлад проводили також вивчення стану показників циклічних нуклеотидів — цАМФ, цГМФ [16].

Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core Duo 2,33 MHz за допомогою дисперсійного аналізу багаточинника з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [8]. При цьому оцінка ефективності комбінації депривіту та альфа-токоферолу (вітаміну Е) здійснювалася, виходячи з основних принципів застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях препаратів [9].

Основна маса хворих зверталася до психіатричної лікарні переважно в амбулаторному порядку за наполяганням родичів, оскільки заперечували можливу наявність психічного розладу, незважаючи на тривалі переконання лікарів загальної практики. 86 % хворих раніше зверталися до лікарів загального профілю із скаргами з боку внутрішніх органів. Серед таких скарг були головні болі (34 %), запаморочення (11 %), підвищена стомлюваність (72 %), пітливість (21 %), болі в ділянці серця (8 %), відчуття серцебиття (20 %), перемижні

закрепи і проноси (6 %), печія (12 %), відчуття дискомфорту в надчеревній ділянці (9 %), «кому в горлі» (28 %), біль у суглобах (4 %), виражені інсомнічні розлади (41 %). При цьому, після тривалих відвідин лікарів загального профілю, відповідні органічні зміни були виключені або були мінімальними і не відповідали скаргам, що пред'являлися.

Разом із цим у більшості (89 %) хворих були наявні ознаки ДР, а саме тривало знижений фон настрою, часто виникаюче відчуття тривоги і страху за своє здоров'я і майбутнє (52 %), багато хворих висловлювали ідеї самозвинувачення і самопригнічення (9 %), думки про власну даремність (31 %). Також були виражені іпохондричні переживання (21 %), надцінні ідеї хвороби (3 %), переконаність в невірному встановленому діагнозі (78 %), для всіх хворих була характерною деяка міра істеричної поведінки, мали місце суїцидальні думки (11 %).

Результати дослідження за допомогою шкали HADS були в інтервалі від 10 до 15 балів, що відповідало областям значень від субклінічно вираженої тривоги/депресії до клінічно вираженої тривоги/депресії. За шкалою HDRS, що містить 23 пункти, сумарна кількість балів складала від 11 до 18, що клінічно відповідало континууму від малого депресивного епізоду (7—16 балів) до великого депресивного епізоду (16 і вище балів). Результати, отримані за шкалою MADRS мали часткове співвідношення із показниками інших шкал і були в інтервалі від 19 до 28 балів, що відповідало критеріям від малого до великого депресивного епізоду.

При вивченні стану циклічних нуклеотидів у пацієнтів основної групи та групи зіставлення встановлено, що в обох цих групах мали місце суттєві її зсуви (табл. 1).

Таблиця 1

**Рівень циклічних нуклеотидів у крові хворих на СДР до початку лікування (M ± m)**

| Показники     | Норма        | Групи хворих на ДР |                      |
|---------------|--------------|--------------------|----------------------|
|               |              | основна (n = 46)   | зіставлення (n = 44) |
| цАМФ, нмоль/л | 12,06 ± 0,31 | 29,2 ± 0,8***      | 30,1 ± 1,1***        |
| цГМФ, нмоль/л | 5,2 ± 0,04   | 8,1 ± 0,4**        | 8,4 ± 0,45**         |
| цАМФ/цГМФ     | 2,3 ± 0,13   | 3,6 ± 0,05**       | 3,6 ± 0,06**         |

Примітка: у таблицях 1, 2 вірогідність різниці обчислено відносно показника норми: \* — P < 0,05, \*\* — P < 0,01, \*\*\* — P < 0,001.

Так, в основній групі хворих концентрація цАМФ складала 29,2 ± 0,8 нмоль/л, що було вище за норму в 2,42 рази. Концентрація цГМФ збільшилася в 1,56 рази і дорівнювала 8,1 ± 0,4 нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого зростання показників також був підвищеним в 1,57 рази та складав 3,6 ± 0,05 при нормі 2,3 ± 0,13.

У групі зіставлення до лікування показник цАМФ складав 30,1 ± 1,1 нмоль/л і був вищим за норму в 2,49 рази, показник цГМФ — в 1,61 рази і дорівнював 8,4 ± 0,45 нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ складав 3,6 ± 0,06, що вище за норму в 1,57 рази. Можна вважати, що отримані зміни в системі циклічних нуклеотидів відносно їх рівня відображають певного ступеню порушення щодо зрілості лімфоцитів.

Вже на першому тижні поєднаної терапії депривітом та альфа-токоферолом у хворих спостерігалася істотна позитивна динаміка в плані симптомів депресивного розладу. Поліпшення стану протягом першого

тижня відзначали 72 % пацієнтів основної групи, які суб'єктивно відчували поліпшення настрою, зменшення тривоги і занепокоєння, нормалізацію сну й апетиту. Позитивна динаміка з боку соматичних симптомів у пацієнтів основної групи спостерігалася на 10—13 день терапії і виявлялася зменшенням інтенсивності головного болю, запаморочення, симптомів з боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту. Вже на 3-му тижні терапії визначалася редукція афективних симптомів, дезактуалізація хворобливих переживань пацієнтів, практично повне зникнення соматичних симптомів.

Об'єктивно поліпшення стану відображувалося змінною показників загальноприйнятих психодіагностичних шкал. Результати дослідження за допомогою шкали HADS вже наприкінці першого тижня терапії у пацієнтів основної групи були в інтервалі від 8 до 11 балів, що відповідало області значень для субклінічно вираженої тривоги/депресії, і до кінця 3-го тижня терапії склали 5—7 балів, що вказувало на нормалізацію стану. За шкалою HDRS сумарна кількість балів на 10—11 день терапії була в інтервалі від 8 до 12, що клінічно відповідало проявам малого депресивного епізоду (7—16 балів). До 3-го тижня терапії цей показник складав від 4 до 7 балів, що було у межах норми.

У групі зіставлення, що отримувала загальноприйнятту терапію, редукція симптомів хвороби спостерігалася лише на 5—6 тижні терапії, при цьому показники за шкалою HADS протягом перших 3-х тижнів залишалися на рівні 14—17 балів, і в подальшому поступово знижувалися до 8—10 балів. Аналогічні результати були отримані і при дослідженні за шкалою HDRS: протягом 25—30 днів терапії показники склали від 11 до 16 балів і поступово знижувалися впродовж 6—7 тижня терапії до 5—9 балів.

Після проведеного лікування у хворих основної групи (які додатково отримували депривіт та альфа-токоферол (вітамін E)) відзначалася позитивна динаміка з боку вивчених нами показників (табл. 2).

Таблиця 2

**Рівень циклічних нуклеотидів у крові хворих на СДР після проведеного лікування (M ± m)**

| Показники     | Норма        | Групи хворих на ДР |                      |
|---------------|--------------|--------------------|----------------------|
|               |              | основна (n = 46)   | зіставлення (n = 44) |
| цАМФ, нмоль/л | 12,06 ± 0,31 | 14,6 ± 0,35*       | 21,3 ± 0,9**         |
| цГМФ, нмоль/л | 5,2 ± 0,04   | 5,9 ± 0,15*        | 7,1 ± 0,18**         |
| цАМФ/цГМФ     | 2,3 ± 0,13   | 2,5 ± 0,08         | 3,0 ± 0,07**         |

У хворих основної групи після проведеного лікування показник цАМФ знизився в 2 рази відносно вихідного показника та дорівнював 14,6 ± 0,35 нмоль/л, що було вище за норму в 1,2 рази та нижче за аналогічний показник у групі заставлення в 1,46 рази. Показник цГМФ складав 5,9 ± 0,15 нмоль/л, що було нижчим за вихідний показник в 1,37 рази, за показник у групі зіставлення в 1,2 рази та вищим за норму лише в 1,13 рази. Внаслідок цього коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював 2,5 ± 0,08, знизившись в 1,44 рази.

У групі зіставлення концентрація цАМФ знизилася в 1,41 рази відносно вихідного показника та складала 21,3 ± 0,9 нмоль/л, що було вище за норму в 1,77 рази. Показник цГМФ дорівнював 7,1 ± 0,18 нмоль/л,

знизились в 1,18 рази, але все ще був вірогідно вищим за норму в 1,37 рази. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого незначного зниження показників цАМФ та цГМФ також був вищим за норму в 1,3 рази та дорівнював  $3,0 \pm 0,07$ .

Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що включення до комплексної терапії хворих на СДР сучасних вітчизняних препаратів — депривіту та альфа-токоферолу (вітаміну Е) доцільно в патогенетичному плані, оскільки нами встановлене істотне зниження показників циклічних нуклеотидів у хворих, що отримували таку комбінацію препаратів. Враховуючи широке поширення депресій в сучасних умовах, отримані нами дані можна вважати важливими для клінічної практики і перспективними для упровадження в клінічній психіатрії. Отримані результати дозволили зробити такі висновки:

1. В обстежених хворих домінуючими клінічними проявами були понижений настрій із проявами соматизації у вигляді головного болю, запаморочень, підвищеної стомлюваності, пітливості, порушень з боку серцево-судинної та травної системи, виражених інсомнічних розладів.

2. У хворих з СДР відзначаються вірогідні зсуви концентрації циклічних нуклеотидів у крові, що характеризуються підвищенням вмісту цАМФ, та цГМФ в 2,45 та 1,58 рази відносно показників норми, відповідно. При цьому коефіцієнт цАМФ/цГМФ збільшувався в середньому в 1,57 разів. Подібні зміни вмісту циклічних нуклеотидів свідчать про певний ступень порушення їхньої регуляторної функції.

3. Застосування комбінації вітчизняних препаратів депривіту та альфа-токоферолу (вітаміну Е) у комплексі лікування хворих на СДР сприяє більш швидкій редукції афективних симптомів, дезактуалізації хворобливих переживань пацієнтів, практично повному зникненню соматичних симптомів.

4. В патогенетичному плані використання комбінації вітчизняних препаратів депривіту та альфа-токоферолу сприяє позитивній динаміці вмісту циклічних нуклеотидів у крові, зокрема зниженню концентрації цАМФ, цГМФ і внаслідок цього — наближенню до норми коефіцієнта цАМФ/цГМФ.

5. Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим і перспективним для клінічної практики застосування комбінації депривіту та альфа-токоферолу як засобів патогенетичної терапії у хворих на СДР.

*Е. В. Чеботарёв, Г. С. Рачкаускас*

**Динамика концентрации циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в крови больных депрессивными расстройствами при лечении депривитом и альфа-токоферолом**

*Луганский государственный медицинский университет  
(г. Луганск)*

Обследовано 90 больных с наличием соматоформного депрессивного расстройства (СДР), у которых отмечались существенные сдвиги концентрации циклических нуклеотидов в крови, характеризовавшиеся повышением содержания цАМФ и цГМФ, и как следствие — возрастание коэффициента цАМФ/цГМФ. Применение комбинации отечественных препаратов депривита и альфа-токоферола (витамина Е) в комплексе лечения больных СДР способствует позитивной динамике содержания циклических нуклеотидов в крови, а именно — снижению концентрации цАМФ, цГМФ и вследствие этого — приближению к норме коэффициента цАМФ/цГМФ.

**Список літератури**

1. Бодалев А. А., Столин В. В., Аванесов В. С. и др. Общая психодиагностика. — СПб.: Речь, 2003. — 439 с.
2. Вітамін Е: Інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена наказом МОЗ України від 17.03.2004 р. № 140.
3. Горьков В. А., Раюшкин В. А., Олейчик И. В. и др. Фитотерапия умеренных депрессий препаратами зверобоя (аналитический обзор) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — № 2 (6). — С. 184—187.
4. Гойда Н. Г., Жданова Н. П., Напреенко О. К., Домбровська В. В. Психіатрична допомога в Україні у 2001 році та перспективи її розвитку // Український вісник психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 2 (31). — С. 9—12.
5. Депривіт: Інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена наказом МОЗ України від 27.08.07 р. № 496.
6. Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. — Киев: Факт, 1999. — 272 с.
7. Кутько И. И. и др. Депрессивные расстройства / И. И. Кутько, В. А. Стефановский, В. И. Букреев, Л. Ф. Шестопалова. — Киев: Здоров'я, 1992. — 159 с.
8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
9. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — Киев: Морион, 2002. — 160 с.
10. Михайлов Б. В. Проблема депрессий в общемедицинской практике // Международный медицинский журнал. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 22—27.
11. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессии. Современная терапия. — Харьков: Арис, 2003. — 350 с.
12. Чеботарёв Е. В., Рачкаускас Г. С. Стан ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у дорослих хворих з соматоформними депресивними розладами // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 2006. — Вип. 6 (75). — С. 279—287.
13. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины и микроэлементы. — М.: Алев-В, 2003. — 648 с.
14. Салманс С. (Candra Salmans) Депрессия / Пер. с англ. — М.: КРОН-Пресс, 1997. — 192 с.
15. Смулевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М.: Берег, 2000.
16. Федоров Н. А., Радумомацкий М. Г., Чехович Г. Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. — М.: Медицина, 1990. — 192 с.
17. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // Arch. Gen. Psychiat. — 1961. — Vol. 4. — P. 561—571.
18. Hamilton M. Rating scale for depression // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. — 1960. — Vol. 23. — P. 56—62.
19. Montgomery S. A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br J Psychiatry. — 1979. — Vol. 134. — P. 382—389.

*Надійшла до редакції 10.10.2008 р.*

*Е. В. Чеботарев, Г. С. Рачкаускас*

**Dynamics of indexes of concentration of cyclic nucleotides (cycAMF AND cycGMF) in blood of the patients with the depressive disorders at the treatment with deprivitum and alpha-tocopherolum**

*Luhans'k state medical university (Luhans'k)*

We are inspected 90 patients with the symptoms of somatoform depressive disorders (SDD), who also have the substantial changes of concentration of cyclic nucleotides in blood, which was characterized the increase of maintenance of cycAMF and cycGMF, were marked at, and, as a result is growth of coefficient of cycAMF/cycGMF. Combination of drugs deprivitum and alpha-tocopherolum (vitamin E) in the complex of treatment of patients with SDD-symptoms promotes positive dynamics of maintenance of cyclic nucleotides in blood, namely to the decline concentration of cycAMF and cycGMF and hereupon is approaching to the norm of coefficient of cycAMF/cycGMF.