

Материал поступил в редакцию: 14-12-2013

Принят к печати: 21-12-2013

УДК 616.89;616.832.9;615.851

Indicators of nitric oxide in patients with recurrent depressive disorders

Igor I.Kutko¹, Irina F. Teryshina²

¹SE "Neurology, Psychiatry and Narcology Institute of UAMS», Kharkov, Ukraine

²Psychiatry and narcology department SE "Lugansk state medical university", Lugansk, Ukraine

The aim of the study - investigation of metabolic active preparation cytoflavin influence on dynamic of NO metabolites (nitrates / nitrites) in patients with recurrent depressive disorder (RDD) in the ambulatory conditions.

Methods. For aims realisation the clinicalpathopsychological, immunological and statistical methods were used.

To implement the objectives of the study were examined two randomized groups of patients with RDD (F33.0, F33.1, F33.2) - main (98 patients) and comparison (94 patients). Patients of both groups received on commonly accepted maintenance therapy with antidepressants and antipsychotic on an outpatient basis. In addition, patients of the main group during the treatment yielded an additional cytoflavin.

Results. Found that before treatment in patients with RDD levels of NO metabolites - nitrate / nitrite were lower than the corresponding parameters in healthy donors. Violations of nitrogen metabolism indicators were the same type for all three types of RDD gravity, but differed in quantitative traits. The use of modern metabolic active drug cytoflavin in the treatment of patients with RDD contribute to the normalization of NO metabolites - nitrates / nitrites.

Conclusion. The use of modern metabolic active drug cytoflavin in the treatment of patients with RDD has pathogenetic base and clinical perspective.

Key words: recurrent depressive disorder, cytoflavin, nitrate / nitrite.

J Clin Med Kaz 2013;4(30):47-51

Автор для корреспонденции:

Терёшина Ирина Федоровна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина

Адрес: 91045, Украина, г. Луганск, кв. 50-лет обороны Луганска,

Телефон: 38-050-550-95-77, E-mail V.Teryshin_lsmu@mail.ru

РЕКУРРЕНТТІ ДЕПРЕССИЯЛЫҚ БҰЗЫЛЫСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ АЗОТ ОКСИДІНІҢ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Игорь И.Кутько¹, Ирина Ф.Терёшина²

¹ «Украина МҒҰА неврология, психиатрия және наркология институты» Харьков қаласы, Украина

² Психиатрия мен наркология кафедрасы, «Луганск мемлекеттік медициналық университеті» ММ, Луганск қаласы, Украина

Зерттеудің мақсаты – рекуррентті депрессиялық бұзылысы бар науқастарды (РДБ) амбулаториялық жағдайда емдегендегі азот оксидінің алмасуының (нитраттар/нитриттер) динамикасына метаболикалық белсенді цитофлавин препаратының әсерін зерттеу.

Әдістері. Мақсатты жүзеге асару үшін клиникалық психопатологиялық, иммунологиялық, статистикалық зерттеу әдістері қолданылды.

Зерттеуге 2 рандомизацияланған топ (F33.0, F33.1, F33.2) - негізгі (98 науқас) және салыстырмалы топ (94 науқас) қатысты. Екі топтағы науқастар да амбулаторлық жағдайда әдеттегі антидепрессанттар мен антипсихотиктер қабылдады. Сонымен қатар, негізгі топтың науқастары ем үстінде қосымша цитофлавин қабылдады.

Нәтижелері. РДБ бар науқастарда емнің алдында NO нитрат/нитриттер секілді метаболиттердің қан сарысуындағы деңгейі дені сау донорлармен салыстырғанда төмен болғаны анықталды. Азот алмасуының осы бұзылысы РДБ үш түрлі ауырлық дәрежесінде де бірдей болды, тек қана өзара сандық белгі бойынша ерекшеленді. Қазіргі заманғы метаболикалық белсенді цитофлавин препаратын РДБ бар науқастарда қолдану кезінде олардағы NO - нитрат/нитрит метаболиттерінің қалыпқа келгені байқалды.

Қорытынды. РДБ бар науқастарда метаболикалық белсенділігі бар цитофлавин препаратын қолдану патогенетикалық негізделген және клиникалық перспективті әдіс.

Маңызды сөздер: рекуррентті депрессиялық бұзылыстар, цитофлавин, нитраттар/нитриттер, ем.

Цель исследования - изучение влияния метаболически активного препарата цитофлавина на динамику показателей метаболизма оксида азота (нитратов/нитритов) у больных рекуррентными депрессивными расстройствами (РДР) при лечении в амбулаторных условиях.

Методы. Для реализации цели исследования были использованы клиникопсихопатологический, иммунологический и статистический методы исследования.

Для реализации цели исследования было обследовано две рандомизованные группы больных РДР (F33.0, F33.1, F33.2) – основная (98 пациентов) и сопоставления (94 пациента). Больные обеих групп получали общепринятую поддерживающую терапию антидепрессантами и антипсихотиками в амбулаторных условиях. Кроме того, больные основной группы в ходе лечения получали дополнительно цитофлавин.

Результаты. Установлено, что до лечения у больных РДР уровни метаболитов NO - нитратов/нитритов в сыворотке крови были ниже, чем соответствующие показатели у здоровых доноров. Нарушения изученных показателей метаболизма азота были однотипными при всех трех типах тяжести РДР, но отличались между собой по количественным признакам. Применение современного метаболически активного препарата цитофлавина при лечении больных РДР способствовало нормализации метаболитов NO - нитратов/нитритов у больных РДР.

Заключение. Применение современного метаболически активного препарата цитофлавина в лечении больных РДР патогенетически обоснованно и клинически перспективно.

Ключевые слова: рекуррентные депрессивные расстройства, цитофлавин, нитраты/нитриты, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема депрессивных расстройств является актуальной уже на протяжении длительного времени, однако в последние десятилетия она стала приобретать особое значение, что обусловлено, в первую очередь, прогрессирующим увеличением числа лиц с данной патологией и ростом ее влияния на качество жизни пациента [1,2]. Следует отметить, что депрессивные расстройства в настоящее время уже выходят на лидирующие места причин потери трудоспособности деятельного населения экономически развитых и развивающихся стран [3,4]. Согласно прогноза экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. депрессивные состояния по частоте распространения выйдут на первое место, превышая тем самым по распространенности сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Актуальность рекуррентных депрессивных расстройств (РДР) обусловлена также сравнительно высокими показателями смертности, обусловленной суицидальным поведением больных с данной патологией [1,3].

Учитывая высокую значимость проблемы РДР для современной медицины, целесообразным и клинически перспективным является детальное изучение патогенетических механизмов развития и течения данной патологии с целью дальнейшей разработки эффективных способов лечения.

Известно, что эндокринная, иммунная и нервная системы выполняют совместную функцию обеспечения динамического гомеостаза в организме. Являясь компонентами единой согласованной системы, они взаимодействуют по принципу взаиморегуляции, которая осуществляется нейропептидами, цитокинами, нейромедиаторами, трофическими факторами, гормонами через соответствующие рецепторные аппараты [5,6]. Взаиморегуляция эндокринной, иммунной и нервной систем обуславливает надежность их совместной деятельности. Наряду с тем она создает определенный риск развития функциональных расстройств общего регулирования системы при первичном нарушении какой-либо из подсистем. Расстройства такого рода можно определить как дизрегуляторную патологию, патогенез

которой может быть первично обусловлен нервными, эндокринными и/или иммунными механизмами [6]. В частности, в ряде публикаций научного характера были описаны некоторые иммунологические и биохимические аспекты развития психических заболеваний [7-11].

В настоящее время существенная значимость в регуляции метаболизма и иммунного гомеостаза организма предоставляется изучению метаболизма оксида азота (NO), который считается универсальным внутриклеточным месенджером биохимических реакций [12,13]. Оксиду азота присуща важная регуляторная роль не только в сосудах, но и в тканях периферической нервной системы, где NO является важнейшим нейротрансмиттером в так называемых неадренергических-нхолинергических нейронах [12,14].

В доступной литературе полностью отсутствуют сведения касательно патогенетической роли нарушения синтеза оксида азота у больных РДР. Поэтому можно считать целесообразным и перспективным изучение обмена NO у больных РДР и влияния на него современных метаболически активных препаратов, в частности цитофлавина [15].

Связь работы с научными программами, планами, темами: данная работа выполнялась в связи с реализацией основного плана научно-исследовательских работ (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и представляет собой фрагмент темы НИР: «Иммунные и метаболические нарушения в патогенезе шизофрении и депрессивных расстройств разного генеза и их коррекция» (№ госрегистрации 0108U009465). Данная работа выполнялась с соблюдением норм медицинской этики и деонтологии, соответствует этическим принципам, а также положениям Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и полностью исключает ущемление интересов больного и нанесения вреда его здоровью.

Целью работы было изучение влияния современного метаболически активного препарата цитофлавина на динамику показателей метаболизма оксида азота у больных РДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации цели работы было обследовано 192 больных РДР в возрасте от 18 до 59 лет с установленным диагнозом РДР. Диагноз «РДР текущий эпизод легкой степени» (F33.0) был установлен у 63 (32,8%) больных, «РДР текущий эпизод средней степени» (F33.1) - у 68 (35,4%) пациентов и «РДР текущий эпизод тяжелый без психотических симптомов» (F33.2) - у 61 (31,8%) больного. Пациенты с диагнозом «РДР текущий эпизод тяжелый с психотическими симптомами» нами не рассматривались, поскольку они нуждались в лечении в

условиях психиатрического стационара. В работу также не были включены пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, женщины в периоде лактации, лица старше 60 лет.

Больные, находившиеся под наблюдением, были распределены на две рандомизованные группы (основную и сопоставления) по 98 и 94 пациента соответственно.

Детальная структура исследуемых групп приведена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Критерий	Основная группа (n=98)	Группа сопоставления (n=94)
Пол:	мужской	63 (64,3%)
	женский	35 (35,7%)
Возраст:	18-29	16 (17,0%)
	30-39	48 (51,1%)
	40-49	20 (21,3%)
	50-59	10 (10,6%)
Диагноз:	F 33.0	31 (33,0%)
	F 33.1	33 (35,0%)
	F 33.2	30 (31,9%)

Наблюдение за состоянием пациентов проводилось один раз в месяц на протяжении 24 мес. В ходе наблюдения проводилась регистрация всех обострений заболевания и повторных эпизодов с признаком степени тяжести, времени возникновения и их продолжительностью. Под рецидивом следует понимать развитие депрессивной симптоматики, длившейся не менее двух недель и которая соответствует критериям МКБ-10 для легкого (F33.0), умеренного (F33.1) и тяжелого эпизода без психотических симптомов (F33.2). При возникновении депрессивного расстройства между запланированными визитами проводилось дополнительное обследование больных.

Больные РДР получали общепринятую поддерживающую терапию антидепрессантами и антипсихотиками в амбулаторных условиях (АУ) согласно рекомендаций [16]. Кроме того, больные основной группы в ходе лечения получали дополнительно цитофлавин по 2 таблетки внутрь 2 раза в сутки на протяжении 20-25 дней.

Цитофлавин – современный метаболический препарат, обладающий цитопротекторными свойствами [15]. Главный фармакологический эффект цитофлавина обусловлен наличием в его составе янтарной кислоты, способствующей усилению компенсаторной активации аэробного гликолиза, активизации метаболических про-

цессов в цикле Кребса и, вследствие этого, повышению внутриклеточного фонда макроэргических соединений – АТФ и креатинфосфата [15]. При изучении механизмов фармакологического действия цитофлавина также было установлено, что этот препарат также стимулирует синтез белка внутри клеток, участвует в процессе быстрой утилизации жирных кислот, способствует ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты [15].

Кроме общепринятого в психиатрической клинике общеклинического и психопатологического обследования, всем больным, которые находились под нашим наблюдением, изучали показатели метаболизма азота. Для анализа состояния обмена NO изучали содержимое у крови обследованных больных нитратов/нитритов (Н/Н) как конечных продуктов метаболизма оксида азота с помощью реактива Гриса в соответствии с методом [17]. Исследования содержимого Н/Н в крови больных осуществляли в динамике к началу проведения лечения и по завершению курса лечения.

Статистическую обработку полученных результатов исследований производили дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и BioStat, при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении биохимических исследований было установлено, что до начала курса поддерживающей терапии в АУ в обеих группах больных (основной и сопоставления) отмечается существенное снижение концентрации у крови конечных метаболитов NO - нитратов/нитритов, что свидетельствует о нарушении ме-

таболизма оксида азота, при этом нарушения изученных показателей были однотипными при всех трех типах тяжести РДР, но отличались между собой по количественным признакам (табл. 2).

Как отображено в табл. 2, до начала лечения в АУ уровень нитритов/нитратов в основной группе больных

РДР (F 33.0) был ниже соответствующего показателя нормы в среднем в 1,37 раза и составил (6,15±0,06) мкмоль/л (P<0,05), в группе больных РДР с типом (F 33.1) концентрация нитритов/нитратов в данный период исследования была меньше нормы в 1,51 раза и равнялся в среднем (6,57±0,08) мкмоль/л (P<0,01), у больных РДР (F 33.2) уровень нитритов/нитратов до начала лечения в АУ был ниже соответствующего показателя нормы в среднем в 1,9 раза и составил соответственно (4,41±0,09) мкмоль/л (P<0,001).

У пациентов группы сопоставления до начала тера-

пии в АУ уровень нитритов/нитратов при наличии РДР (F 33.0) был ниже соответствующего показателя нормы в 1,35 раза и равнялся в среднем (6,19±0,07) мкмоль/л (P<0,05), у пациентов с РДР с типом (F 33.1) уровень нитритов/нитратов был снижен относительно нормы в 1,47 раза и равнялся в среднем (5,72±0,05) мкмоль/л (P<0,01), у больных РДР (F 33.2) уровень нитритов/нитратов до начала лечения в АУ был ниже соответствующего значения нормы в среднем в 1,89 раза и составил в данный период исследования (4,45±0,07) мкмоль/л (P<0,001) (табл. 2).

Таблица 2. Уровень нитритов/нитратов у больных РДР разной степени тяжести до начала курса поддерживающей терапии в АУ (M±m)

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n=98)		
		F 33.0 (n=32)	F 33.1 (n=35)	F 33.2 (n=31)
Н/Н (мкмоль/л)	8,4±0,08	6,15±0,06*	5,57±0,08**	4,41±0,09***
		Группа сопоставления (n=94)		
		F 33.0 (n=31)	F 33.1 (n=33)	F33.2 (n=30)
		6,19±0,07*	5,72±0,05**	4,45±0,07***

Примечание: в табл. 1-2 достоверность разницы относительно нормы: * - при P<0,05 ** - P<0,01 *** - P<0,001.

Анализируя уровень нитритов/нитратов после завершения курса поддерживающей терапии в АУ установлено, что у пациентов основной группы, получавших дополнительно цитофлавин, отмечена практически полная нормализация изученных показателей, характеризующих метаболизм оксида азота (табл. 3).

У больных РДР (F 33.0) основной группы на момент завершения предложенного нами курса поддерживающего лечения уровень нитритов/нитратов повысился в среднем до (8,44±0,06) мкмоль/л (P>0,05), что достоверно не отличалось от нормы. У пациентов с наличием РДР (F33.1) основной группы уровень нитритов/нитратов в динамике лечения увеличился до (8,35±0,05) мкмоль/л (P>0,05), что также достоверно не отличалось

от соответствующих значений нормы (P>0,05). Аналогичная динамика отмечена и у пациентов основной группы с диагнозом РДР (F 33.2) - на момент завершения предложенной терапии с применением цитофлавина концентрация нитритов/нитратов увеличилась до (8,3±0,07) мкмоль/л, то есть до границ референтной нормы (P>0,05).

У пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения в АУ также наблюдалась некоторая позитивная динамика изученных показателей, однако не настолько выраженная, как в основной группе, потому как уровень нитритов/нитратов отличался не только от нормы, но и от аналогичных значений у пациентов основной группы (табл. 3).

Таблица 3. Уровень нитритов/нитратов у больных РДР разной степени тяжести после завершения курса поддерживающей терапии в АУ (M±m)

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n=98)		
		F 33.0 (n=32)	F 33.1 (n=35)	F 33.2 (n=31)
Н/Н (мкмоль/л)	8,4±0,08	8,44±0,06	8,35±0,05	8,3±0,07
		Группа сопоставления (n=94)		
		F 33.0 (n=31)	F 33.1 (n=33)	F33.2 (n=30)
		7,48±0,05*	6,87±0,06*	5,27±0,05***

Как отображено в таблице 3, у больных РДР (F 33.0) группы сопоставления на момент завершения курса поддерживающей терапии концентрация нитритов/нитратов составляла в среднем (7,48±0,05) мкмоль/л, что было в 1,12 раза ниже нормы (P<0,05). У больных

РДР (F 33.1) в группе сопоставления уровень нитритов/нитратов составлял в данный период исследования в среднем (6,87±0,06) мкмоль/л, то есть был снижен относительно нормы в 1,34 раза (P<0,05). При РДР (F33.2) уровень нитритов/нитратов повысился лишь до

(5,27±0,05) мкмоль/л, что было ниже показателя нормы в среднем в 1,59 раза ($P < 0,001$). Таким образом, общепринятое лечение больных РДР не обеспечивает четко выраженную позитивную динамику метаболических показателей, в частности концентрации конечных продуктов обмена оксида азота в крови больных РДР.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных РДР до начала курса поддерживающей терапии в АУ отмечается существенное снижение концентрации в сыворотке крови конечных метаболитов NO - нитратов/нитритов, что свидетельствует о нарушении метаболизма оксида азота. Следует отметить, что степень изменения изученных биохимических показателей была максимальной при более тяжелом течении заболевания, т.е. при (F33.2), в то время как при (F33.0) снижение уровня нитритов/нитратов было минимальным. Полученные нами данные совпадают с данными современной научной литературы о наличии нарушений со стороны метаболитов NO при психических заболеваниях [12,14].

Применение современного метаболически активного препарата цитофлавина в комплексе лечения больных РДР обуславливало позитивную динамику,

В клиническом плане применение цитофлавина в комплексе поддерживающей терапии в АУ обусловило снижение частоты возникновения повторных эпизодов РДР на протяжении календарного года в среднем в 2,62 раза по сравнению с группой сопоставления, получавших только общепринятые средства.

характеризующаяся нормализацией уровня нитратов/нитритов в крови пациентов, что клинически отражалось в снижении частоты возникновения повторных депрессивных эпизодов у данных пациентов. При проведении курса поддерживающей терапии с использованием только общепринятых препаратов у больных РДР не отмечено четко выраженной тенденции к нормализации содержания метаболитов NO - нитратов/нитритов в сыворотке крови, что дает основание считать, что назначение лечение лишь общепринятых средств не обеспечивает восстановления метаболического гомеостаза у больных РДР. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным использование цитофлавина в комплексе поддерживающего лечения в АУ больных РДР.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Психическое здоровье населения Украины: информационно-аналитический обзор за 1990–2011 гг. Киев: МЗ Украины, 2012.-152 с.
2. Burk J.D. Hales R.A., Yudofsky S.C., Talbot J.A. Epidemiology of mental disorders. Textbook of Psychiatry. New York: The American Psychiatric Press, 2004: 67–89.
3. Смулевич А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии //Consilium medicum .-2006.-№3.-С.92-94.
4. Sachs G.S., Peters A.T., Sylvia L. Polypharmacy and psychiatric disorder: what's personality got to do with it? Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; 26: 1-9.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, Полиграф Плюс, 2010.-552 с.
6. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Бабаджан В.Д. Клиническая и лабораторная иммунология. Киев 2012.- 990 с.
7. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Клиническая иммунология депрессий. Харьков, Луганск, 2007: 216.
8. Jones K.A., Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. Mol. Cell Neurosci. 2013; 53: 52-62.
9. Hamdani N., Doukhan R., Kurtlucan O. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. Curr Psychiatry Rep. 2013; 9: 387.
10. Tamouza R., Hamdani N., Leboyer M. Immuno- inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. Front Biosci (Elite Ed), 2012; 4: 2170-2182.
11. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5: 333–343.
12. Малахов В.А., Монастырский В.О., Джанелидзе Т.Т. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система // Международный неврологический журнал. -2008.-№3.-С.19.
13. Братик В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. Украинский ревматологический журнал. 2003; 4 (14): 3-10.
14. Говорин Н.В., Васильева А.И. Нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции при острой шизофрении //Социальная и клиническая психиатрия. -2011.-№ 21.-С.29-33.
15. Цитофлавин: инструкция по клиническому применению / Утверждена 30.12.2009 г. Приказом МЗ Украины № 1075.
16. Про утверждение клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Психиатрия» / Министерство здравоохранения Украины. Приказ № 59 от 05.02.2007., г. Киев. Киев, 2007: 36.
17. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях //Бюл. экспер. биол. мед. -2000.-№7.-С.6-9.
18. Юнкеров В.И. Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВмедА, 2005: 292 с.