

ОЦЕНКА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ЭФФЕКТА ПОЛИОКСИДОНИЯ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Рачкаускас Г.С., Марута Н.А., Фролов В.М., Высочин Е.В.

Институт неврологии, социальной психиатрии и наркологии АМН Украины, (Харьков), ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганская областная клиническая психоневрологическая больница

Введение. Шизофрения (Шз) – хронически протекающее психическое заболевание, которое характеризуется сочетанием специфических изменений личности (аутизм, эмоциональное уплощение, снижение активности – редукция энергетического потенциала, потеря единства психических процессов) со всевозможными продуктивными психопатологическими расстройствами [10]. В возрастной группе 15 лет и старше заболевание встречается с частотой от 0,3 до 1,20 на 1000 человек. Суммарные данные показывают, что частота заболевания равняется приблизительно 1 на 1000 населения. В США ежегодно диагностируется приблизительно 200 тыс. новых случаев заболевания; во всем мире это число составляет приблизительно 2 млн человек. Что касается распространенности этого заболевания, то вариабельность этого показателя по данным разных авторов значительно разнообразны [4,24]. В Соединенных Штатах распространенность данного заболевания в течение жизни составляет приблизительно 1%; это значит, что Шз страдают около 2 млн американцев. Приблизительно от 0,25 до 0,5% всего населения лечится от Шз ежегодно; 2/3 из этих больных нуждаются в госпитализации [24]. В Украине заболеваемость шизофренией за 10 лет выросла на 8,8% (с 404,1 в 2001 г. до 439,5 в 2010 г.) [16].

Проблема терапевтической резистентности (ТР) при шизофрении является одним из наиболее актуальных заданий современной мировой психиатрии. По данным разных авторов, от 5 до 30% больных Шз оказываются резистентными к терапии стандартными нейролептиками [7]. Стандартные нейролептики, успешно употребляемые в течение нескольких десятилетий для лечения как острых и подострых психотических состояний, так и как поддерживающая терапия во время ремиссий, оказывают подавляющее влияние на дофаминовые рецепторы. ТР диагностируют в случаях, когда больным с правильно установленным диагнозом в течение адекватного периода времени (1-2 года) назначают адекватные дозы разных видов и разными общепринятыми путями введенных нейролептиков с неудовлетворительным результатом [12].

Авторами данной работы уже раньше изучались разнообразной биохимические и иммунологические показатели у больных параноидной шизофренией (ПШ) с ТР к нейролептикам [6,8,18], поэтому наше внимание привлекло использование современного иммуноактивного препарата с антиоксидантной активностью полиоксидония у больных с данной патологией для преодоления ТР к нейролептикам.

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнялась в соответствии с основным планом научно-иссле-

довательских работ (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и представляет собой фрагмент темы НИР «Иммуно-метаболические аспекты патогенеза шизофрении и разработка рациональных способов лечения и реабилитации больных с данной патологией» (№ госрегистрации 0102U003363).

Целью работы было изучение эффективности иммуноактивного препарата полиоксидония в лечении больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 73 пациента с диагнозом ПШ с наличием у них ТР к нейролептикам. Наличие ТР к нейролептикам констатировалось в тех случаях, когда на протяжении 2 месяцев и более при осуществлении адекватно подобранной психофармакотерапии с применением современных нейролептиков полностью отсутствовал или отмечался лишь незначительный клинически видимый терапевтический эффект лечения [7,12]. При этом обязательно учитывали также реальные возможности максимальной курбельности больного в зависимости от конкретного клинико-патогенетического варианта течения ПШ [4]. Среди обследованных пациентов было 47 мужчин (64,4%) и 26 женщин (35,6%). ПШ с непрерывно-прогредиентным вариантом клинического течения заболевания (F20.00 в соответствии с МКБ-10) [26] была диагностирована у 33 больных (45,2%); приступообразно-прогредиентный вариант течения ПШ был диагностирован у 40 пациентов (54,8%). Все обследованные больные ПШ с наличием ТР к нейролептикам были распределены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, клиническому варианту течения Шз и ведущему психопатологическому синдрому. Пациенты основной группы (37 больных) дополнительно к нейролептикам получали современный иммуномодулирующий препарат с антиоксидантной активностью полиоксидоний, больные группы сопоставления (36 пациентов) лечились лишь традиционными препаратами. Полиоксидоний назначали по внутримышечно по 0,06 г через день, всего 5 инъекций, потом по 0,06 г 2 раза в неделю еще 10 инъекций.

В ходе лечения с помощью полиоксидония психотропные препараты назначались больным в соответствии с диагнозом и вариантом клинического течения Шз в среднетерапевтических дозах [13], однократно как у больных основной группы так и у пациентов группы сопоставления.

Полиоксидоний (ПО) – иммуномодулирующий препарат, который был получен синтетическим путем, и являет собой сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромид [20]. Основное фармакологическое действие ПО заключается в активации

процессов фагоцитоза и стимуляции естественных киллеров, усилении процессов антителообразования и продукции цитокинов. Наряду с иммуномодулирующим действием, ПО владеет выраженной детоксикационной активностью, которая определяется структурой и высокомолекулярной природой препарата [5]. ПО повышает стойкость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Препарат хорошо переносится больными, не владеет местнораздражающим действием, не выявляет побочных эффектов, не владеет митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не имеет алергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия [15]. Полиоксидоний зарегистрирован в качестве лекарственного препарата (регистрационное удостоверение № Р. 12.01/04023) и разрешен к клиническому использованию в Украине Приказом МОЗ Украины № 674 от 12.10.2006 г.

Оценка продуктивных и вторичных негативных расстройств проводилась согласно шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [25], выраженность психоза и результативность его купирования оценивалась по шкале глобального клинического впечатления CGI [22]. Дополнительное лабораторное обследование включало изучение концентрации продуктов ПОЛ в крови: конечного – малонового диальдегида (МДА) [1] и промежуточных – диеновых конъюгатов (ДК) [2], активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталазы (КТ) [11] и супероксиддисмутазы (СОД) [14]. Вычисляли интегральный коэффициент Ф, который отображает соотношение прооксидантных и антиоксидантных свойств крови [21]. При иммунологическом исследовании у всех больных изучали общее количество Т- (CD3+) и В- (CD22+) лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/киллеров

(CD8+) в цитотоксическом тесте [18] с использованием моноклональных антител (МКАТ). Использовали коммерческие МКАТ производства НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ-Москва) классов CD3+, CD4+, CD8+, CD22+. Вычисляли иммунорегуляторный индекс хелперно/супрессорного соотношения как соотношение CD4/CD8 [19]. Функциональную активность Т-лимфоцитов оценивали с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) при ее постановке микрометодом [3].

Статистическую обработку полученных результатов исследования производили на персональном компьютере Intel Core i7 2,66 GHz за помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof, Statistica и MEDSTAT) [9]. При этом учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях [22].

Полученные результаты и их обсуждение.

Все больные находились в условиях стационара и их состояние характеризовалось достаточной остротой психоза (сумма баллов по шкале PANSS в среднем в обеих группах больных была выше 100 баллов) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью. Согласно шкале CGI в обеих группах преобладали больные с выраженными психическими расстройствами. У всех пациентов на момент начала терапии наблюдалось обострение параноидной, в первую очередь, галлюцинаторно-бредовой симптоматики (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой явилась причиной госпитализации.

После изучения состояния системы ПОЛ у больных на ПШ с ТР к нейролептикам до начала лечения были выявлены однотипные сдвиги, а именно – повышение концентрации метаболитов липопероксидации – МДА и ДК (табл. 1).

Таблица 1. Показатели ПОЛ у больных ПШ с ТР к нейролептикам до начала лечения (М±m)

Показатели	Норма	Группы больных ПШ с ТР		Р
		основная (n=37)	сопоставления (n=36)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	6,3±0,18***	6,0±0,2***	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	15,5±0,5***	15,2±0,4***	>0,1
ПГЕ, %	3,5±0,2	7,1±0,3***	6,8±0,25***	>0,1

Примечания: в таблицах 1-6 достоверность отличия по отношению к показателю нормы: * – при $P<0,05$, ** – при $P<0,01$, *** – при $P<0,001$; столбик Р – достоверность отличия между показателями основной группы и группы сопоставления.

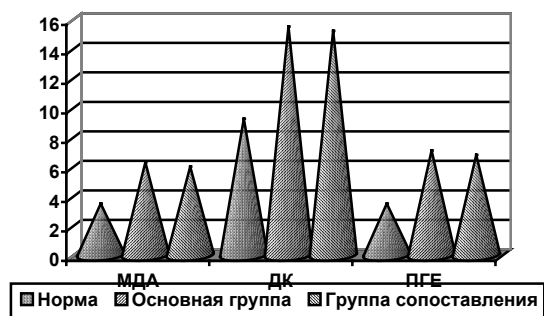


Рисунок 1. Показатели ПОЛ у больных ПШ с ТР до лечения.

Концентрация конечного продукта ПОЛ – МДА в основной группе до лечения была в среднем в 1,8 раза выше нормы ($P<0,001$), составляя

(6,3±0,18) мкмоль/л, в группе сопоставления – в 1,7 раза ($P<0,001$), равняясь (6,0±0,2) мкмоль/л. Содержание в крови больных основной группы промежуточных продуктов ПОЛ – ДК было повышено в среднем в 1,7 раза относительно нормы ($P<0,001$), в группе сопоставления – в 1,6 раза ($P<0,001$). Показатель ПГЕ в основной группе больных ПШ с ТР к нейролептикам составлял до начала лечения (7,1±0,3)%, то есть был повышен в среднем в 2 раза относительно нормы ($P<0,001$). В группе сопоставления уровень ПГЕ до начала лечения составлял (6,8±0,25)%, то есть был повышен в 1,9 раза относительно нормы ($P<0,001$). Достоверных отличий данного показателя в основной группе и группе сопоставления не найдено ($P>0,1$).

После биохимического обследования до начала лечения у больных ПШ с ТР к нейролепти-

кам обеих групп на фоне повышения уровня МДА и ДК отмечалось также существенное

снижение активности ферментов системы АОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Показатели активности ферментов системы АОЗ у больных ПШ с ТР к нейрорептикам до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных ПШ с ТР		Р
		основная (n=37)	сопоставления (n=36)	
КТ (МО/мгНб)	365 $\pm$ 10	270 $\pm$ 12*	278 $\pm$ 13*	>0,05
СОД (МО/мгНб)	28,5 $\pm$ 1,6	15,5 $\pm$ 1,2***	16,0 $\pm$ 1,5***	>0,05
Ф	2972 $\pm$ 18	664 $\pm$ 6,5***	741 $\pm$ 8,5***	>0,05

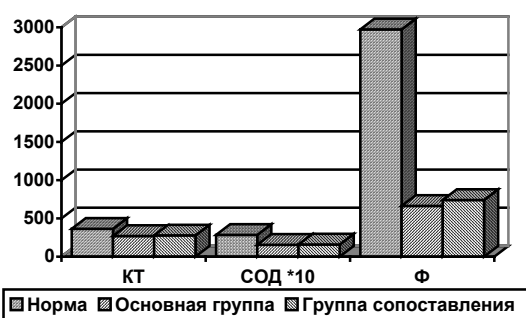


Рисунок 2. Показатели активности ферментов системы АОЗ у больных ПШ с ТР до лечения.

Исходя из данных таблицы, активность фермента системы АОЗ – КТ у обследованных пациентов основной группы до начала лечения была в среднем в 1,3 раза ниже нормы ($P < 0,001$), составляя 270 $\pm$ 12 МО/мгНб, в группе сопоставления – в 1,26 раза ($P < 0,001$), равняясь 278 $\pm$ 13 МО/мгНб. Активность СОД у пациентов основной группы в среднем составляла 15,5 $\pm$ 1,2 МО/мгНб, что было в среднем в 1,8 раза ниже нормы, в группе сопоставления данный показатель снизился в 1,75 раза относительно нормы ($P < 0,001$), составляя 16,0 $\pm$ 1,5 МО/мгНб. Инте-

гральный показатель Ф до начала лечения был снижен у больных основной группы в среднем в 4,5 раза относительно нормы ($P < 0,001$) и складывал 664 $\pm$ 6,5, группы сопоставления – в 4 раза ($P < 0,001$), равняясь 741 $\pm$ 8,5, что свидетельствовало о существенном снижении антиоксидантных свойств крови на фоне преобладания прооксидантных потенциалов.

В результате проведенных иммунологических исследований было установлено, что до начала лечения в обеих группах обследованных больных, регистрировались определенные сдвиги со стороны изученных клеточных показателей иммунитета. Указанные иммунные нарушения принципиально характеризовались снижением показателя РБТЛ с ФГА, что свидетельствовало об угнетении функционального состояния Т-лимфоцитов, наличием Т-лимфопении разной степени выраженности и дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, который заключался в существенном уменьшении числа CD4 +-клеток (Т-хелперов/индукторов) на фоне умеренного снижения числа Т-супрессоров/киллеров (CD8 +-лимфоцитов); в то же время содержание в крови В-клеток (CD22+) в большинстве случаев оставалось на нижнем уровне нормы (табл. 3).

Таблица 3. Показатели клеточного звена иммунитета у больных ПШ с ТР к нейрорептикам до начала лечения ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных ПШ с ТР		Р
		Основная (n=37)	сопоставления (n=36)	
CD3+, %	69,5 $\pm$ 1,7	46,8 $\pm$ 1,8**	47,6 $\pm$ 1,9**	>0,1
10 ⁹ /л	1,32 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,03**	0,8 $\pm$ 0,03**	>0,1
CD4+, %	45,3 $\pm$ 1,3	29,4 $\pm$ 1,5**	30,1 $\pm$ 1,7**	>0,05
10 ⁹ /л	0,86 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,02**	0,51 $\pm$ 0,03**	>0,1
CD8+, %	22,1 $\pm$ 0,8	20,8 $\pm$ 0,8*	20,9 $\pm$ 0,9	>0,1
10 ⁹ /л	0,42 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,01**	0,34 $\pm$ 0,01**	>0,1
CD4/CD8	2,05 $\pm$ 0,05	1,41 $\pm$ 0,03***	1,44 $\pm$ 0,03***	>0,05
CD22+, %	21,6 $\pm$ 0,9	20,8 $\pm$ 0,7	21,0 $\pm$ 0,9	>0,1
10 ⁹ /л	0,41 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,01*	0,35 $\pm$ 0,01	>0,1
РБТЛ	65,5 $\pm$ 2,2	39,2 $\pm$ 2,0***	40,9 $\pm$ 2,1***	>0,05

Согласно таблицы 3, изменения со стороны клеточного звена иммунитета характеризовались снижением количества лимфоцитов с фенотипом CD3+ (Т-лимфопения) в основной группе – до (46,8 $\pm$ 1,8)%, то есть до (0,78 $\pm$ 0,03)·10⁹/л, в группе сопоставления – (47,6 $\pm$ 1,9)%, то есть в среднем до (0,8 $\pm$ 0,03)·10⁹/л при норме (1,32 $\pm$ 0,03)·10⁹/л в абсолютном количестве ($P < 0,001$), что было ниже нормы в 1,7 раза и в 1,65 раза соответственно и в относительном – в 1,49 и 1,46 раза соответственно ($P < 0,01$). Имел место также дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения числа лимфоцитов с хелпер-

ной активностью (CD4+) у большинстве пациентов как основной группы, так и группы сопоставления. При этом число Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ составляло в обеих группах в среднем (29,3 $\pm$ 1,6)% (в основной группе – (29,4 $\pm$ 1,5)%, в группе сопоставления – (30,1 $\pm$ 1,7)% при норме (45,3 $\pm$ 1,3)%; $P < 0,01$), их абсолютное количество составило в основной группе – (0,49 $\pm$ 0,02)·10⁹/л, в группе сопоставления – (0,45 $\pm$ 0,03)·10⁹/л при норме (0,86 $\pm$ 0,03)·10⁹/л, что было ниже нормальных значений в 1,55 и 1,76 раза в относительном и абсолютном количестве соответственно ($P < 0,01$). Число Т-супрессоров/киллеров (Т-клеток с фено-

типом CD8+) у обстежених пацієнтів складало в обох групах $(0,35 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ (при нормі $(0,42 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$; $P < 0,01$) в абсолютному і $(20,6 \pm 1,1)\%$ при нормі $(22,1 \pm 0,8)\%$ в відносительному пересчеті ($P > 0,05$). В зв'язі з цим імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у більшості обстежених мав чітку тенденцію до зниження, складаючи $1,41 \pm 0,03$ в основній групі і $1,44 \pm 0,03$ в групі сопоставлення (при нормі $2,05 \pm 0,05$; $P < 0,001$). Уровень В-лімфоцитів у обстежених хворих змінювався незначительно. В цілому кількість клітин з фенотипом CD22+ знаходились на нижній границі норми і складало в середньому в основній групі $(20,8 \pm 0,7)\%$ і в групі сопоставлення $(21,0 \pm 0,9)\%$.

Після проведеного лікування у хворих на ПШ з ТР к нейролептикам відзначалась суттєва позитивна динаміка як клінічної картини, так і вивчених біохімічних і імунологічних показувальників. Аналіз отриманих клінічних даних після проведеного лікування показав, що вивчений спосіб лікування з застосуванням ПО є ефективним способом для лікування хворих ПШ з ТР к нейролептикам. До закінчення курсу лікування зниження рейтингу за шкалою PANSS у пацієнтів основної групи склало 25%. Позитивний ефект після проведеного лікування був зареєстрований у 30 (81,1%) хворих, які були включені в основну групу і додатково отримували ПО. Застосування цього способу лікування оказувало більше впливу на позитивну, ніж негативну симптоматику. В

основній групі хворих ПШ з ТР к нейролептикам редукція балів позитивних симптомів складала за PANSS к закінченню курсу терапії 53%, а, відповідно, негативних симптомів – 34%. Групу сопоставлення склали 36 хворих, у 8 (22,2%) з яких було зареєстровано клінічне погіршення, відмічене і за шкалою CGI. При аналізі клініко-психопатологічних даних було встановлено, що у 3 з цих пацієнтів погіршення відбулося в результаті посилення галюцинозної-параноїдної симптоматики і у 2 хворих визначалося різке наростання тривоги. Уровень тяжкості психотичного стану за шкалою CGI у хворих і основної, і групи сопоставлення склав 6,02 і 6,03 відповідно. Лікування за допомогою ПО в середньому знизило інтенсивність психотичних розладів до рівня $(3,5 \pm 0,4)$ балів, а в групі сопоставлення – лише к $(5,5 \pm 0,3)$ балам ($p < 0,05$).

При повторному обстеженні після закінчення курсу лікування було встановлено, що майже у всіх хворих ПШ з ТР к нейролептикам основної групи (які додатково отримували ПО) концентрація продуктів ПОЛ в сироватці крові – МДА і ДК нормалізувалась, тоді як в групі сопоставлення, незважаючи на певну позитивну динаміку даних показувальників, їх рівень залишався достовірно вище норми і аналогічних показувальників у хворих основної групи, що свідчувало про збереження підвищеного рівня ліпопероксидації (табл. 4).

Таблиця 4. Показувальники ПОЛ у хворих ПШ з ТР к нейролептикам після закінчення лікування ($M \pm m$)

Показувальники	Норма	Групи хворих ПШ з ТР		Р
		основна (n=37)	сопоставлення (n=36)	
МДА (мкмоль/л)	$3,5 \pm 0,1$	$3,55 \pm 0,15$	$5,7 \pm 0,18^{**}$	$< 0,05$
ДК (мкмоль/л)	$9,25 \pm 0,2$	$9,32 \pm 0,25$	$14,0 \pm 0,3^{**}$	$< 0,05$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,24^{***}$	$< 0,01$

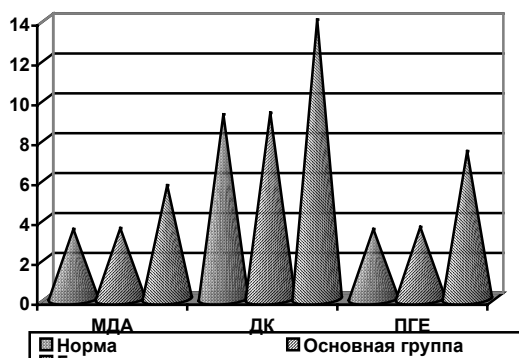


Рисунок 3. Показувальники ПОЛ у хворих ПШ з ТР після лікування.

Дійсно, концентрація МДА в крові в цей період у хворих групи сопоставлення була в середньому в 1,66 рази вище норми ($P < 0,01$) і в 1,6

рази вище, ніж в основній групі, пацієнти якої отримували додатково ПО ($P < 0,05$). Уровень проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК в крові хворих групи сопоставлення був в середньому в 1,54 рази вище норми ($P < 0,01$) і в 1,53 рази вище концентрації ДК в крові хворих основної групи ($P < 0,05$). Показувальник ПГЕ в основній групі знизився до верхньої границі норми, а у хворих з групи сопоставлення склав на $(7,6 \pm 0,24)\%$, що в 2,17 рази вище норми ($P < 0,001$) і відповідно в 2 рази вище аналогічного показувальника в основній групі. При дослідженні активності ферментів системи АОЗ у хворих ПШ з ТР к нейролептикам після проведеного курсу лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи ці показувальники знаходились на рівні нижньої границі норми (табл. 5).

Таблиця 5. Активність ферментів системи АОЗ у хворих ПШ з ТР к нейролептикам після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показувальники	Норма	Групи хворих ПШ з ТР		Р
		основна (n=37)	сопоставлення (n=36)	
КТ (МО/мгНб)	365 ± 10	354 ± 12	$303 \pm 10^*$	$< 0,05$
СОД (МО/мгНб)	$28,5 \pm 1,6$	$28,4 \pm 1,8$	$22,5 \pm 1,7^*$	$< 0,05$
Ф	2972 ± 18	$2820 \pm 22^*$	$1180 \pm 15^{***}$	$< 0,001$

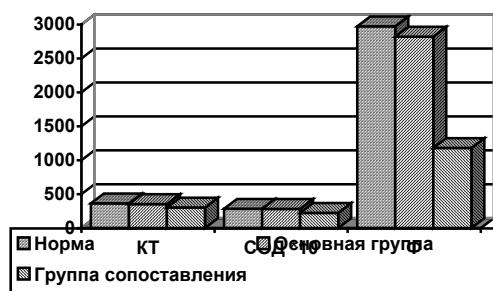


Рисунок 4. Активность ферментов системы АОЗ у больных ПШ с ТР после проведенного лечения.

В группе сопоставления также отмечалась позитивная динамика, но менее выраженная. Показатель активности КТ у больных группы сопоставления был в 1,2 раза ниже нормы ($P<0,05$) и в 1,17 раза ниже, чем в основной группе ($P<0,05$). Активность СОД у больных группы сопоставления (ко-

торые получали лишь общепринятое лечение) была в среднем в 1,26 раза ниже нормы ($P<0,05$) и в 1,25 раза ниже, чем в основной группе ($P<0,05$). Показательно, что в этот период обследования интегральный коэффициент Φ у пациентов группы сопоставления был в 2,4 раза ниже, чем у больных основной группы ($P<0,01$), что свидетельствует о сохранении у лиц из группы сопоставления существенного дисбаланса в соотношении ПОЛ – АОЗ с превалированием прооксидантных свойств крови.

Повторное исследование показателей клеточного звена иммунитета было осуществлено по завершению основного курса лечения. Так, в основной группе больных отмечалась более значительная позитивная динамика изученных иммунологических показателей, которая заключалась в ликвидации Т-лимфопении, повышении количества циркулирующих Т-хелперов/индукторов (CD4+), нормализации соотношения CD4/CD8.

Таблица 6. Показатели клеточного звена иммунитета у больных ПШ с ТР к нейрорептикам после окончания лечения ($M\pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных ПШ с ТР		Р
		основная (n=37)	сопоставления (n=36)	
CD3+, %	69,5±1,7	68,1±1,9	55,1±1,7*	<0,05
10 ⁹ /л	1,32±0,03	1,25±0,03	1,0±0,03*	<0,05
CD4+, %	45,3±1,3	44,1±1,4	37,2±1,2*	<0,05
10 ⁹ /л	0,86±0,02	0,81±0,03	0,67±0,02*	<0,05
CD8+, %	22,1±0,8	22,3±1,2	21,9±0,6	>0,1
10 ⁹ /л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,39±0,01	<0,05
CD4/CD8	2,05±0,05	1,98±0,03	1,75±0,02*	<0,05
CD22+, %	21,6±0,9	21,5±0,9	21,3±0,8	>0,1
10 ⁹ /л	0,41±0,02	0,39±0,02	0,38±0,02	>0,1
РБТЛ	65,5±2,2	62,3±1,9	48,7±2,2**	<0,01

Как видно из таблицы 6, кратность роста абсолютного количества общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+) после завершения курса лечения, у больных группы сопоставления составляла 1,25 раза, в то время как в основной группе – 1,65 раза. В основной группе общий уровень Т-лимфоцитов (CD3+) на момент завершения лечения составлял $(1,25\pm0,03)\cdot10^9/\text{л}$, а в группе сопоставления – только $(1,0\pm0,4)\cdot10^9/\text{л}$, ($P<0,05$). При применении в терапевтическом комплексе современного иммуноактивного препарата ПО вместе с ликвидацией Т-лимфопении был отмечен также существенный рост количества Т-хелперов/индукторов (CD4+). При этом на момент завершения лечения в основной группе больных этот показатель составлял $(0,81\pm0,03)\cdot10^9/\text{л}$ в абсолютном и $(44,1\pm1,4)\%$ – в относительном количестве, тогда как в группе сопоставления $(0,67\pm0,02)\cdot10^9/\text{л}$ и $(37,2\pm1,2)\%$ соответственно ($P<0,05$).

Число клеток с фенотипом CD8+ у больных основной группы после завершения курса лечения составляло $(0,41\pm0,02)\cdot10^9/\text{л}$ (при соответствующем показателе в группе сопоставления $(0,39\pm0,01)\cdot10^9/\text{л}$ в абсолютном и $(22,3\pm1,2)\%$ (в группе сопоставления – $21,9\pm0,6\%$) – в относительном пересчете. Следовательно, наблюдается достоверно более выраженная позитивная динамика в плане ликвидации дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных основной группы, которые получали ПО. Наглядно это выражается в росте иммунорегуляторного индекса CD4/CD8: в основной группе в ходе лечения он увеличился в среднем в 1,4 раза, и составлял $1,98\pm0,03$, тогда как в группе сопоставления значе-

ние данного индекса росло менее значительно – только в 1,18 раза ($P<0,05$). Аналогичные данные получены также относительно показателя РБТЛ, который по завершению лечения в основной группе практически нормализовался и составлял в среднем $(62,3\pm1,9)\%$, то есть был выше начального значения в среднем в 1,59 раза ($P<0,05$). В группе сопоставления кратность роста показателя РБТЛ в течение лечения составила лишь 1,2 раза; его увеличение достигло лишь $(48,7\pm2,2)\%$, что было в 1,34 раза ниже нормы и в 1,28 раза меньше показателя РБТЛ у больных основной группы ($P<0,05$).

Таким образом, можно считать, что у пациентов основной группы имеет место более скорая нормализация клинических, биохимических и иммунологических показателей, которые характеризуют состояние ПОЛ, системы АОЗ и показатели клеточного иммунитета у больных ПШ с ТР к нейрорептикам. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности иммуноактивного препарата ПО в комплексе лечения больных ПШ с ТР к нейрорептикам, что дает возможность считать патогентически обоснованным и клинически целесообразным использование данного препарата в комплексе лечения данной патологии.

Выводы:

1. Все больные находились в условиях стационара и их состояние характеризовалось достаточной остротой психоза (сумма баллов по шкале PANSS в среднем в обеих группах больных была выше 100 баллов) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью. По шкале CGI в обеих группах преобладали больные с выраженными психическими расстройствами. У всех паци-

ентов на момент начала терапии наблюдалось обострение параноидной, в первую очередь, галлюцинаторно-бредовой симптоматики (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой явилась причиной госпитализации.

2. У больных ПШ с ТР к нейролептикам до начала лечения были выявлены однотипные сдвиги со стороны показателей ПОЛ и АОЗ, а именно – повышение концентрации в крови метаболитов липопероксидации – МДА и ДК на фоне существенного снижения активности ферментов системы АОЗ. Так, концентрация МДА в крови больных ПШ с ТР к нейролептикам была в среднем в 1,75 раза выше нормы, содержание в крови больных промежуточных продуктов ПОЛ – ДК было повышено в среднем в 1,65 раза относительно нормы. Интегральный показатель ПГЕ у больных ПШ с ТР к нейролептикам до начала лечения был повышен в среднем в 1,95 раза относительно нормы. Активность КТ у обследованных подростков до начала лечения была в среднем в 1,28 раза ниже нормы, активность СОД была в среднем в 1,77 раза ниже среднего значения нормы. Исходя из указанных сдвигов изученных биохимических показателей, интегральный индекс Ф к началу лечения был снижен в среднем в 4,25 раза относительно нормы, что свидетельствовало о существенном снижении антиоксидантных свойств крови на фоне преобладания ее прооксидантных потенций.

3. У подавляющего большинства пациентов ПШ с ТР до начала лечения выявлены нарушения со стороны показателей клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD4⁺ лимфоцитов, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) и угнетением РБТЛ из ФГА, что в целом свидетельствует о наличии вторичного иммунодефицита. При изучении иммунологических показателей, которые характеризуют клеточное звено иммунитета, у больных ПШ с ТР, до начала лечения отмечается снижение количества CD3⁺лимфоцитов в среднем в 1,5 раза, клеток с фенотипом CD4⁺ – в 1,8 раза, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 – в 1,4 раза относительно нормы. Показатель РБТЛ, который отображает функциональную активность Т-лимфоцитов, к началу лечения был в среднем в 1,7 раза ниже нормы. Таким образом, у больных ПШ с ТР к нейролептикам до начала проведения лечения было выявлено вторичное иммунодефицитное состояние, преимущественно с относительно высоким супрессорным вариантом.

4. Анализ полученных клинических данных после проведенного лечения показал, что изученный способ лечения с применением иммуноактивного препарата с антиоксидантной активностью полиоксидония является эффективным способом

для лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам. К окончанию курса лечения снижение рейтинга по шкале PANSS у пациентов основной группы составило 25%. Позитивный эффект после проведенного лечения был зарегистрирован у 30 (81,1%) больных, которые были включены в основную группу и дополнительно получали ПО. Применение этого способа лечения оказывало большее влияние на позитивную, чем негативную симптоматику. В основной группе больных ПШ с ТР к нейролептикам редукция баллов позитивных симптомов сложилась по PANSS к окончанию курса терапии 53%, а соответственно негативных симптомов – 34%. В группу сопоставления вошли 36 больных, у 8 (22,2%) из которых было зарегистрировано клиническое ухудшение, отмеченное и по шкале CGI. При анализе клинко-психопатологических данных было установлено, что у 3 из этих пациентов ухудшение наступило в результате усиления галлюцинаторно-параноидной симптоматики и у 2 больных определялось резкое нарастание тревоги.

5. После окончания курса лечения было установлено, что почти у всех больных ПШ с ТР к нейролептикам (которые дополнительно получали ПО) концентрация продуктов ПОЛ в сыворотке крови – МДА и ДК нормализовалась, тогда как в группе сопоставления их уровень оставался достоверно выше нормы и аналогичных показателей у больных основной группы, что свидетельствовало о сохранении повышенного уровня липопероксидации. При исследовании активности ферментов системы АОЗ у больных ПШ с ТР к нейролептикам после проведенного курса лечения было установлено, что у пациентов основной группы данные показатели повышались до нижнего предела нормы.

6. Включение современного иммуноактивного препарата ПО в комплекс лечения способствует позитивной динамике показателей клеточного звена иммунитета у больных ПШ с ТР к нейролептикам, в том числе обеспечивает ликвидацию Т-лимфопении, повышение содержания CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови, нормализацию иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также возобновление функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТЛ с ФГА.

7. Таким образом, можно считать, что у пациентов основной группы имеет место более скорая нормализация клинических, биохимических и иммунологических показателей, которые характеризуют состояние ПОЛ, системы АОЗ и показатели клеточного иммунитета у больных ПШ с ТР к нейролептикам. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности иммуноактивного препарата ПО в комплексе лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам, что дает возможность считать патогентически обоснованным и клинически целесообразным использование данного препарата в комплексе лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41 – 43.
2. Гаврилов Б.В. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
3. 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.
4. 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>.
5. 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.

6. **Кутько И.И.** Новые возможности в коррекции метаболических нарушений у больных шизофренией / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Новости медицины и фармакологии. – 2005. – № 19 (179). – С. 19 – 20.

7. **Кутько И.И.** Терапевтическая резистентность при шизофрении: иммунные и метаболические механизмы её формирования и пути преодоления / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 5. – С. 162 – 167.

8. **Кутько И.И.** Терапевтическая резистентность при шизофрении и пути её преодоления / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Новости медицины и фармакологии. – 2006. – Т. 10 (192). – С. 18 – 19.

9. **Лях Ю.Е.** Анализ результатов медикобиологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 155 – 167.

10. **Марута Н.А.** Особенности манифеста различных форм шизофрении (диагностика и принципы терапии) / Н.А. Марута, А.Н. Бачериков // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 46 – 52.

11. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 19.

12. **Морозова М.А.** Относительная лекарственная резистентность как следствие ошибочного подхода к лечению больного // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – №12. – С. 68 – 71.

13. Наказ МОЗ України від 05.02.2007 р. № 59 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Психіатрія». Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070205_59.html.

14. **Поберезкина Н.Б.** Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // Украинский биохимический журнал. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14 – 27.

15. Полиоксидоний: инструкция для клинического застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.

16. Стан психічного здоров'я населення та

психіатричної допомоги в Україні (інформаційно-аналітичний огляд за 2001-2010 р.р.) / Хобзей М.К., Голубчиков М.В., Волошин П.В., Марута Н.О. [та ін.]. – Харків, 2011. – 173 с.

17. **Фролов В.М.** Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10 – 13.

18. **Фролов В.М.** Клиническая иммунология шизофрении / В.М. Фролов, И.И. Кутько, Г.С. Рачкаускас. – Харьков; Луганск: Элтон, 2005. – 620 с.

19. **Фролов В.М.** Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Басаков // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71 – 72.

20. **Хантов Р.М.** Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М. Хантов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. – 2003. – №3. – С. 21 – 24.

21. **Чевари С.** Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9 – 13.

22. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

23. **Beneke M.** Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments / M. Beneke // Pharmacopsychiatry. – 1992. – №25. – P. 171 – 176.

24. **Guy W.** ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology / W. Guy. // Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – P. 218 – 222.

25. **Kay S.R.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // Schizophrenia Bulletin. – 1987. – Vol. 13. – P. 261 – 276.

26. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines // WHO: World Health Organization, Geneva, 1992.

Рачкаускас Г.С., Марута Н.А., Фролов В.М., Высочин Е.В. Оценка иммуномодулирующего и антиоксидантного эффекта полиоксидония у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 118-124.

У больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам отмечается повышение концентрации метаболитов липопероксидации – МДА и ДК в сыворотке крови на фоне существенного снижения активности ферментов системы АОЗ, а также сдвиги со стороны клеточного звена иммунитета по типу вторичного иммунодефицита. Включение в комплекс лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам иммуноактивного препарата полиоксидония способствует ускорению достижения клинической ремиссии заболевания и нормализации изученных биохимических и иммунологических показателей.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, антиоксидантная защита, липопероксидация, клеточный иммунитет, полиоксидоний, лечение.

Рачкаускас Г.С., Марута Н.О., Фролов В.М., Высочин Е.В. Оцінка імуномодуючого та антиоксидантного ефекту поліоксидонію у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 118-124.

Встановлено, що у хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків відмічається підвищення концентрації метаболітів ліпเปอร์оксидації – МДА і ДК у сироватці крові на тлі істотного зниження активності ферментів системи АОЗ, а також зсуви з боку клітинної ланки імунітету по типу вторинного імунодефіцитного стану. Включення в комплекс лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків імуноактивного препарату поліоксидонію сприяє прискоренню досягнення клінічної ремісії захворювання та нормалізації вивчених біохімічних та імунологічних показників.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, антиоксидантний захист, ліпเปอร์оксидація, клітинний імунітет, поліоксидоній, лікування.

Rachkauskas G.S., Maruta N.A., Frolov V.M., Vysochin Ye.V. Estimation immunomodulating and antioxidant effects of polyoxidonium at patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 118-124.

It is established, that patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics rising of concentration of metabolites of lipoperoxidation – MDA and DC at serum against essential depression of activity of enzymes of AOS, and also changes from the side of cellular link of immunity such secondary immunodeficit. Including in a complex of treatment of patients PS with TR to neuroleptics immunoactive preparation polyoxidonium promoted clinical remission of disease and normalisation of studied biochemical and immunological indexes.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, antioxidant protection, lipoperoxidation, cellular immunity, polyoxidonium, treatment.

Надійшла 18.11.2011 р.
Рецензент: проф. І.В. Лоскутова