

УДК 616,895.8-085.361:547.96.036

© Акулинин В.Н., Рачкаускас Г.С., 2009

## **ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА АНТРАЛЯ**

**Акулинин В.Н., Рачкаускас Г.С.**

*Луганский государственный медицинский университет; Луганская областная клиническая психоневрологическая больница*

**Акулінін В.М., Рачкаускас Г.С.** Интерфероновий статус у хворих терапевтично резистентною шизофренією на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи при застосуванні гепатопротектору антраля // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 3. – С. 8-10.

Були вивчені показники інтерференового статусу у хворих на терапевтично резистентну шизофренію. Встановлено зниження концентрації сировоткового інтерферону та інтерферонпродукуючої активності лімфоцитів. Виявлений позитивний вплив гепатопротектору антраля на систему інтерфероногенезу.

**Ключові слова:** інтерфероновий статус, терапевтично резистентна шизофренія, антраль, лікування.

**Акулинин В.Н., Рачкаускас Г.С.** Интерфероновый статус у больных терапевтически резистентной шизофренией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы при применении гепатопротектора антраля // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7 № 3. – С. 8-10.

Были изучены показатели интерференового статуса у больных терапевтически резистентной шизофренией. Установлено снижение концентрации сывороточного интерферона и интерферонпродукующей активности лимфоцитов. Вывявлено положительное влияние гепатопротектора антраля на систему интерфероногенеза.

**Ключевые слова:** интерфероновый статус, терапевтически резистентная шизофрения, антраль, лечение.

**Akulinin V.N., Rachkauskas G.S.** Influence of hepatoprotector antral on a condition interferon's status at patients with resistant schizophrenia combined with chronic pathology of hepatobiliar systems // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 3. – С. 8-10.

The indicators of the interferon's status at patients with resistant schizophrenia combined with chronic pathology of hepatobiliar systems have been studied. Concentration decrease whey interferon and interferonogenesis activity lymphocytes is established. Positive influence hepatoprotector antral on system interferonogenesis is established.

**Key words:** interferon, resistant schizophrenia, antral, treatment.

**Вступление.** За последние десятилетия значительную актуальность приобрела проблема резистентности шизофрении к стандартной психотропной терапии. В психиатрической клинике понятие терапевтической резистентности характеризует отсутствие предполагавшего лечебного эффекта или явная недостаточность последнего в условиях рациональной, адекватной диагнозу и состоянию больного, достаточно интенсивной психотропной терапии [7,8,11]. Фармакотерапия терапевтически резистентной шизофрении имеет приоритетное значение в общей программе лечения и реабилитации пациентов. В то же время риск возникновения нежелательных побочных эффектов, включая экстрапирамидные расстройства, злокачественный нейролептический синдром и др., ограничивает необходимую длительность нейролептической терапии и ее эффективность. В связи с этим поиск новых дополнительных средств патогенетической терапии, позволяющих добиться повышения безопасности и эффективности лечения эндогенных психических заболеваний у детей, является важной клинической и социальной задачей [7].

Анализ литературы, в также данные наших исследований, свидетельствует о существенных изменениях врожденного и приобретенного им-

мунитета, а также их взаимосвязи с клиническими характеристиками заболевания. При шизофрении было выявлено два разноплановых процесса дисфункции иммунологической реактивности в виде активизации гуморальной ветви иммунитета при одновременном снижении активности клеточного уровня, гипо- и гиперактивности иммунологических реакций и их истощении в зависимости от длительности и остроты болезни [3,4,7].

В наших предыдущих работах установлено, что у большинства больных с терапевтически резистентными формами шизофрении выявляется хроническая патология гепатобилиарной системы, что вызывается длительным приемом в высоких дозах комбинаций психотропных препаратов. В этой связи нам представляется интересным изучение влияния гепатопротекторов на показатели состояния иммунной системы у больных параноидной шизофренией с наличием терапевтической резистентности, имеющих патологию гепатобилиарной системы.

В этом плане хотелось бы обратить внимание на возможность использования в комплексной терапии хронических гепатитов антраля - оригинального отечественного препарата, созданного на основе субстанции координационного соединения алюминия с аминокислотой

[9,10]. Известно, что комплексам металлов с биологически активными органическими лигандами, особенно аминокислотами, присущи и высокий уровень, и пролонгирование лечебного эффекта, направление которого обусловлено природой металла и лиганда, а также низким токсичностью и отсутствием выраженных побочных проявлений. Это положение полностью подтвердилось при изучении антраля как в экспериментальных, так и в клинических условиях.

Лечебный эффект антраля при заболеваниях печени обусловлен, прежде всего, выраженными антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами препарата, а также иммунокорригирующим, противовоспалительным и обезболивающим действием. Четко выраженное гепатопротекторное действие антраля, превышающее таковое в отношении известных препаратов из расторопши пятнистой (силибор, легалон), установлено в экспериментальных условиях и подтверждено при клиническом изучении данного препарата у пациентов с токсическими и вирусными поражениями печени [10].

**Связь работы с научными программами, темами:** работа выполнялась в соответствии с основным планом НИР Луганского государственного медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР “Клініко-патогенетичне значення порушень стану гепатобілярної системи у хворих на параноїдну шизофренію з наявністю терапевтичної резистентності” (№ госрегистрации 0106U006770).

**Целью** работы было изучение влияния гепатопротектора антраля на состояние интерферонового статуса у больных с терапевтически резистентной шизофренией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы.

**Материалы и методы исследования.** Нами было обследовано 80 стационарных больных с терапевтически резистентной шизофренией. К данной группе были отнесены пациенты в возрасте от 18 до 68 лет, которые отвечают диагностическим критериям МКБ-10 для шизофрении с резистентностью к стандартным нейролептикам (критерием резистентности считалось отсутствие терапевтического эффекта при приеме не менее двух стандартных нейролептиков, который относится к разным химическим группам, в терапевтически адекватных дозах; продолжительность приема каждого из двух использованных к этому препаратов составляла не менее 6 недель).

Применялся стандартный комплекс скринингового обследования: сбор жалоб и анамнеза (жалобы преимущественно на утомляемость, боли и

чувство тяжести в правом подреберье, вздутие живота, нестойкость стула), физикальное обследование (гепатомегалия, субиктеричность кожи и склер, «печеночные знаки»), лабораторные методы исследования (определение уровня билирубина, трансаминаз, холестерина, осадочных проб, белковых фракций крови). При выявлении характерной патологии дополнительно назначались: консультация терапевта, сонография органов брюшной полости, определение уровня щелочной фосфатазы, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, маркеров вирусных гепатитов, сахара крови.

Кроме общепринятого комплексного клинико-психопатологического и лабораторного обследования всем больным исследовали интерфероновый статус микрометодом [2] и оценивали такие параметры: концентрацию сывороточного ИФН (СИФ) и способность лимфоцитов периферической крови синтезировать  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН в ответ на индукцию фитогемагглютинином. Активность ИФН выражали в международных единицах на 1 мл (МЕ/мл). Исследования интерферонового статуса были проведены на лабораторном оборудовании Sanofi diagnostic Pasteur.

Больные были разделены на две группы - основную и группу сопоставления по 40 лиц в каждой. Основная группа больных получала внутрь антраля по 0,2 г внутрь 3-4 раза в день после еды на протяжении 2-3 недель подряд в зависимости от достигнутого эффекта, контрольная группа - силибор внутрь 0,06-0,08 г 3 раза в день в зависимости от достигнутого эффекта.

Обе группы были рандомизованы по полу, возрасту и по показателям состояния макрофагальной системы. Полученные данные обрабатывали математически на персональном компьютере Celeron 300A с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [5].

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований было установлено, что как в основной группе больных, так и в группе сопоставления отмечается определенный дисбаланс в системе интерфероногенеза. Так, уровень СИФ у больных обеих групп в среднем был выше относительно показателя нормы в 1,9 раза (норма  $2,85 \pm 0,05$  МЕ/мл;  $P < 0,05$ ). Наиболее существенное уменьшение СИФ наблюдали у больных при непрерывно-прогредиентном варианте течения шизофрении. Кроме того, было также выявлено снижение способности лимфоцитов продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в ответ на индукцию ФГА, при этом угнетение синтеза  $\gamma$ -ИФН было более выражено (таблица 1).

**Таблица 1.** Показатели интерфероногенеза у больных параноидной шизофренией до начала лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы больных ПШ с наличием ТР		P
		основная (n=40)	сопоставление (n=40)	
СИФ, МЕ/мл	$2,85 \pm 0,05$	$1,48 \pm 0,07^{**}$	$1,50 \pm 0,05^{**}$	$< 0,01$
$\alpha$ -ИФН, МЕ/мл	$320 \pm 10$	$147,4 \pm 2,4^{**}$	$149,5 \pm 1,6^{**}$	$< 0,01$
$\gamma$ -ИФН, МЕ/мл	$48,0 \pm 3,2$	$24,5 \pm 0,8^{**}$	$25,1 \pm 0,8^{**}$	$< 0,01$

**Примечание:** P - вероятность разницы показателей относительно нормы; \* при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

У больных обеих групп уровень  $\alpha$ -ИФН в крови был в среднем в 2,1 раза ниже нормы (норма  $320 \pm 10,43$  МЕ/мл;  $P < 0,01$ ), в то время как уровень  $\gamma$ -ИФН был в среднем в 1,95 раза ниже нормы (норма  $48,0 \pm 3,08$  МЕ/мл;  $P < 0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют, что чем ниже уровень  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, тем выше вероятность формирования в дальнейшем терапевтической резистентности к проводимой терапии психотропными препаратами.

Таким образом, у всех больных параноидной психозом отмечается дисбаланс в системе интерфероногенеза, что проявлялось существенным уменьшением титров СИФ и угнетением продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН.

Применение в комплексном лечении данного контингента больных гепатопротектора ан-

траля оказывало содействие улучшению показателей системы интерфероногенеза.

При исследовании уровня СИФ после завершения лечения установлено, что в основной группе (получавшей антраля) данный показатель составлял  $2,1 \pm 0,07$  МЕ/мл, что практически приближалось к норме, а в группе сопоставления оставался в 1,5 раз меньше нормы и составлял  $1,87 \pm 0,06$  МЕ/мл ( $P < 0,01$ ). Изучение продукции индуцированного  $\alpha$ -ИФН обнаружило лишь тенденцию к повышению концентрации данного показателя у больных группы сопоставления (которая получала лишь общепринятое лечение), поэтому данный показатель оставался меньше нормы в 1,4 раз ( $P < 0,01$ ). В основной группе пациентов уровень  $\alpha$ -ИФН составлял  $293 \pm 2,2$  МЕ/мл ( $P < 0,01$ ) (таблица 2).

**Таблица 2.** Показатели интерфероногенеза у больных параноидной психозом после лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группы больных ПП с наличием ТР		P
		основная (n=40)	сопоставления (n=40)	
СИФ, МЕ/мл	$2,85 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,07$	$1,87 \pm 0,06^{**}$	$< 0,01$
$\alpha$ -ИФН, МЕ/мл	$320 \pm 10$	$293 \pm 2,2$	$232,5 \pm 1,8^*$	$> 0,05$
$\gamma$ -ИФН, МЕ/мл	$48,0 \pm 3,2$	$38,7 \pm 1,1$	$33,1 \pm 0,8^*$	$> 0,05$

**Примечание:** P - вероятность разницы показателей относительно нормы; \* при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Аналогичное более существенное возрастание концентрации  $\gamma$ -ИФН под влиянием лечения комбинацией виферона и циклоферона наблюдалось у больных основной группы. Так, уровень  $\gamma$ -ИФН повысился до  $38,7 \pm 1,1$  МО/мл (норма  $48,0 \pm 3,08$  МО/мл;  $P < 0,01$ ), что было более существенно, чем изменения в группе сопоставления - уровень индуцированного  $\gamma$ -ИФН оставался на низком уровне и составлял  $33,1 \pm 0,8$  МО/мл, что было в 1,5 раз меньше нормы ( $P < 0,05$ ).

Итак, как видно из таблицы, после завершения лечения у больных группы сопоставления изученные показатели интерфероновой системы существенно отличались как от нормы, так и от аналогичных показателей больных основной группы, что свидетельствует о возможности в дальнейшем формированию терапевтической резистентности к психотропным препаратам у таких больных.

#### Выводы:

1. У больных параноидной психозом отмечается нарушения интерфероновой системы, которые проявляются снижением концентрации сывороточного интерферона, продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов лимфоцитами периферической крови.
2. Включение в комплекс лечебных средств гепатопротектора антраля обеспечивает значительное улучшение показателей интерфероновой системы, что в клиническом плане совпадает с достижением ремиссии заболевания.
3. Полученные данные позволяют считать патогенетически целесообразным применение гепатопротектора антраля в комплексном лечении больных параноидной психозом.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Григорьев П.Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. / Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. - М.: Медицина, 1996. - 515 с.

2. Микрометод определения интерфероновой системы человека в пробах цельной крови / [Дзюблик И.В., Кривохатская Л.Д., Трофименко Е.П., Ковалюк Е.В.] - Лаборат. диагностика. - 2001. - №1. - С. 34-37.
3. Коляскина Г.И. Иммунология психозом. Современные проблемы и перспективы / Коляскина Г.И., Секирина Т.П. - Мед. реф. журн. - 1990. - Т. 14, №3. - С. 1-9.
4. Кутько И.И. Динамика сывороточного и лейкоцитарного интерферона у больных психозом / Кутько И.И., Фролов В.М. (Экология региона Донбасса: Сб. науч. работ). - Луганск, 1987. - С. 36-42.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. - Киев: Мордон, 2000. - 320 с.
6. Пушкарева Т.М. Комбинированное лечение психозом / Пушкарева Т.М. - Архив психіатрії. - 1997. - №10-11. - С. 76-78.
7. Рачкаускас Г.С. Параноїдна психозом: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі. / Рачкаускас Г.С. - Харків; Луганськ: Елтон, 2004. - 432 с.
8. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. / Тиганов А.С. - М.: Медицина, 1999. - 717 с.
9. Фролов В.М. Ефективність нових українських препаратів антраля та амизону в лікуванні хронічних гепатитів / [Фролов В.М. Терешин В.О. Пустовий Ю.Г. Виннікова А.М.]. - Інфекційні хвороби. - 2002. - №1. - С. 28-32.
10. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів / Харченко Н.В. - Вісник фармакології та фармації. - 2001. - №3-4. - С. 18-26.
11. Daniel D.G., Whitcomb S.R. Treatment of the refractory schizophrenic patient / Daniel D.G., Whitcomb S.R. - J. Clin. Psychiatry. - 1998. - Vol. 59. - P. 1-20.

Надійшла 17.04.2009 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак