

УДК 616.895.4-092:612.012.1.015

© Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В., 2011

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ РЕАМБЕРИНУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В.

ДЗ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (Харків); ДЗ «Луганський державний медичний університет»; Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В. Вплив комбінації реамберину та циклоферону у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 51-56.

Встановлено, що у хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків відмічається підвищення концентрації метаболітів ліпопероксидації – МДА і ДК на фоні істотного зниження активності ферментів системи АОЗ, а також підвищення вмісту ЦК у сироватці крові та дисбаланс їхнього молекулярного складу, переважно за рахунок збільшення кількості середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій. Включення в комплекс лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків комбінації реамберину та циклоферону сприяє більш швидкій та якісній нормалізації як клінічної картини, так і вивчених біохімічних та імунологічних показників.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, антиоксидантний захист, ліпопероксидація, циркулюючі імунні комплекси, реамберин, циклоферон, лікування.

Марута Н.А., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В. Влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 51-56.

Установлено, что у больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам отмечается повышение концентрации метаболитов липопероксидации – МДА и ДК на фоне существенного снижения активности ферментов системы АОЗ, а также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и дисбаланс их молекулярного состава, в основном за счет увеличения количества среднемолекулярных и мелкомолекулярных фракций. Включение в комплекс лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам комбинации реамберина и циклоферона способствует более быстрой и качественной нормализации как клинической картины, так и изученных биохимических и иммунологических показателей.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, антиоксидантная защита, липопероксидация, циркулирующие иммунные комплексы, реамберин, циклоферон, лечение.

Maruta N.A., Rachkauskas G. S., Frolov V. M., Vysochin E.V. Influence of combination reamberin and cyclopheron at patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 51-56.

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 against essential depression of activity of enzymes of system AOP, and also increase of level circulating immune complexes in blood serum and disbalance of their molecular structure, basically at the expense of augmentation amounts middlemolecular and littlemolecular fractions. Including in a complex of treatment of patients PS with TR to neuroleptics combination reamberin and cyclopheron promoted faster and qualitative normalisation both a clinical picture, and studied biochemical and immunologic indicators.

Key words: paranoid schizophrenia, antioxidant protection, lipoperoxidation, circulating immune complexes, reamberin, cyclopheron, treatment.

Вступ. Шизофренія (Шз) в сучасних умовах має не тільки важливе медичне, але також і істотне соціальне значення, що пов'язане з досить широким розповсюдженням цього ендогенного психозу, частота якого у загальній популяції населення економічно розвинених країн складає від 1 до 3%, хронічним перебігом захворювання, збереженням дефекту психічного статусу після ліквідації гострих психічних розладів, що може істотно обмежувати загальну працездатність і професійну придатність пацієнта [10, 11]. Проблема терапевтичної резистентності (ТР) при шизофренії є одним з найбільш актуальних завдань сучасної світової психіатрії, частота формування котрої досягла за даними різних авторів від 5 до 35% та неухильно зростає [9]. Тому проблема подолання ТР до нейролептиків вельми актуальна для практики роботи психіатра [8].

В результаті численних досліджень було встановлено, що в основі розвитку ТР у хворих Шз попереду усього лежать істотні порушення з боку імунної та біохімічної систем, що послужило підставою для застосування препаратів, спорозможних до корекції цих патологічних станів з метою подолання резистентності до нейролептиків при параноїдній Шз (ПШ) [7, 8]. При розробці терапевтичної програми подолання ТР до нейролептиків у хворих ПШ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації детоксикуючого препарату реамберину та імуноакти-

вного засобу циклоферону. Слід також підкреслити, що саме автори цієї роботи є ініціаторами використання реамберину та циклоферону в психіатричній клініці [14,17,18,20,23] і до теперішнього часу накопичили більш ніж двадцятирічний досвід застосування даних препаратів в комплексній терапії і медичній реабілітації хворих ПШ, ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з нервово-психічними розладами, пацієнтів з синдромом хронічної втоми і осіб з іншою психіатричною і межевою психічною патологією [2,6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота здійснювалася відповідно основному плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України» та ДЗ «Луганський державний медичний університет» і представляє собою фрагмент теми НДР: «Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації з даною патологією» (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації реамберину та циклоферону на активність ферментів антиоксидантного захисту, стан ліпопероксидації та динаміку показників циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 73 пацієнти з діагнозом

ПШ з наявністю у них ТР до нейролептиків. Наявність ТР до нейролептиків констатувалася в тих випадках, коли впродовж 2 місяців і більш при здійсненні адекватно підібраної психофармакотерапії із застосуванням сучасних нейролептиків був повністю відсутній або відмічався лише край незначний клінічно видимий терапевтичний ефект лікування [4,28]. При цьому обов'язково враховували також реальні можливості максимальної курбельності хворого залежно від конкретного клініко-патогенетичного варіанту перебігу ПШ [4]. Серед обстежених пацієнтів було 47 чоловіків (64,4%) та – 26 жінок (35,6%). ПШ з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу захворювання (F20.00 відповідно до МКХ-10) була діагностована у 33 хворих (45,2%); нападаючому-прогресивний варіант перебігу ПШ був у 40 пацієнтів (54,8%), що спостерігалися. Усі обстежені хворі на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків були розподілені на 2 групи, рандомізовані за статтю, віком, клінічним варіантом перебігу ПШ і провідним психопатологічним синдромом. Пацієнти основної групи (37 осіб) додатково до нейролептиків отримували комбінацію реамберину та циклоферону, хворі групи зіставлення (36 осіб) лікувалися лише традиційними препаратами. Реамберин призначали внутрішньовенно у вигляді інфузій по 400 мл 2 рази на день перші 1-2 дні, та далі по 400 мл 1 раз на добу ще 3-5 днів постіль (всього від 5 до 7 днів) [16]. Циклоферон призначали внутрішньом'язово у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день впродовж 5 днів постіль, далі здійснювали ще 10 ін'єкцій препарату по 2 мл через день. Потім впродовж 30-40 днів хворим вводили підтримуючу дозу циклоферону – по 2 мл 12,5% розчину 1 раз на 3 дні, або ж циклоферон призначали в таблетованій формі – по 100 мг препарату усередині 2 рази на тиждень протягом 1–2 місяців постіль [23]. Згідно з нашими попередніми даними, саме така схема введення реамберину та циклоферону забезпечувала оптимальний коригуючий ефект в плані нормалізації біохімічних та імунологічних показників хворих ПШ з наявністю ТР. В ході лікування за допомогою комбінації реамберину та циклоферону психотропні препарати призначалися хворим відповідно до діагнозу і варіанту клінічного перебігу ПШ в середньотерапевтичних дозах [11], однотипово як у хворих основної групи так і у пацієнтів групи зіставлення.

Реамберин – інфузійний препарат з детоксуючою, антигіпоксичною, антиоксидантною, гепато-, нефро- та кардіопротекторною дією. Головний фармакологічний ефект реамберину обумовлений наявністю у його складі 1,5% солі бурштинової кислоти – сукцинату натрію, яка спроможна посилити компенсаторну активацію аеробного гліколізу, активувати метаболічні процеси у циклі Кребса, та внаслідок цього збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – АТФ та креатин фосфату [16]. Реамберин спроможний активувати антиоксидантну систему ферментів та гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), проявляти мембраностабілізуючу дію, і тому він є цитопротектором [15]. Реамберин зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/0530/01/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.

Циклоферон – низькомолекулярний індуктор ен-

догенного інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (противірусної, імуномодулюючої, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної). Препарат індукує високі титри α -, β - та γ -інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи (слизова оболонка тонкого відділу кишечнику, селезінка, печінка, легені), проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр [22]. Імуномодулюючий ефект циклоферону виражається в активації фагоцитозу, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного походження. Циклоферон ефективний відносно вірусів кліщового енцефаліту, грипу, гепатитів, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу імунодефіциту людини, ентеровірусів, підсилює ефект антибіотикотерапії при кишкових інфекціях. Встановлена ефективність препарату в комплексній терапії гострих і хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій а також як компонента імунотерапії [5]. Крім того, циклоферон спроможний пригнічувати аутоімунні реакції, володіє протизапальним і знеболюючим ефектами [23]. Препарат добре проникає у кров з місця введення, циркулює в організмі у вільному і/або зв'язаному з білками стані та виводиться переважно нирками [22]. Циклоферон зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/7671/01/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.

Оцінка продуктивних і вторинних негативних розладів проводилася за шкалою PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [27], вираженість психозу і результативність його купірування оцінювалася за шкалою глобального клінічного враження CGI [25, 26]. Додаткове лабораторне обстеження включало вивчення концентрації продуктів ПОЛ в крові: кінцевого – малонового діальдегіда (МДА) [1] і проміжних – лісових кон'югат (ЛК) [3], активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – каталази (КТ) [12] і супероксиддисмутази (СОД) [13]. Обчислювали інтегральний коефіцієнт Ф, який відображає співвідношення прооксидантних і антиоксидантних властивостей крові. Концентрацію ЦПК у сироватці крові вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 D [19]. Молекулярний склад ЦПК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів (ІК) визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [21].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core i7 2,66 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних вивченнях [24].

Отримані результати та їхнє обговорення. Всі хворі перебували в умовах стаціонару та їх стан характеризувався достатньою гостротою психозу (сума балів за шкалою PANSS в середньому в обох групах хворих була вище 100 балів) з вираженим психомоторним збудженням та агресивністю. За шкалою SGI в обох групах переважали хворі з вираженими психі-

чними розладами. У всіх пацієнтів на момент початку терапії спостерігалось загострення параноїдної, в першу чергу, галюцинаторно-маячної симптоматики (включаючи вербальні псевдогалюцинації та розгорнені психічні автоматизми), необхідність купірування якої явилася приводом до госпіталізації.

Таблиця 1. Показники ПОЛ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (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

Примітки: в таблицях 1-6 достовірність відмінності по відношенню до показника норми: * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; стовпчик P – достовірність відмінності між показниками основної групи і групи зіставлення.

Так, концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА в основній групі до лікування була в середньому в 1,8 рази вище за норму (P<0,001), складаючи (6,3±0,18) мкмоль/л, в групі зіставлення – в 1,7 рази (P<0,001), дорівнюючи (6,0±0,2) мкмоль/л. Вміст в крові хворих основної групи проміжних продуктів ПОЛ – ДК було підвищене в середньому в 1,7 рази щодо норми (P<0,001), в групі зіставлення – в 1,6 рази (P<0,001). Показник ПГЕ в основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків складав до початку лікування (7,1±0,3)%, тобто був підвищений в середньому

Після вивчення стану системи ПОЛ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування були виявлені однотипові зсуви, а саме – підвищення концентрації метаболітів ліпопероксидації – МДА і ДК (табл. 1).

в 2 рази щодо норми (P<0,001). У групі зіставлення рівень ПГЕ до початку лікування складав (6,8±0,25)%, тобто був підвищений в 1,9 рази щодо норми (P<0,001). Достовірних відмінностей даного показника в основній групі і групі зіставлення не знайдено (P>0,1).

Після біохімічного обстеження до початку лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків обох груп на фоні підвищення рівня МДА та ДК відмічалось також суттєве зниження активності ферментів системи АОЗ (табл. 2).

Таблиця 2. Показники активності ферментів системи АОЗ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
КТ (МО/мгНб)	365±10	270±12*	278±13*	>0,05
СОД (МО/мгНб)	28,5±1,6	15,5±1,2***	16,0±1,5***	>0,05
Ф	2972±18	664±6,5***	741±8,5***	>0,05

Виходячи з даних таблиці, активність ферменту системи АОЗ – КТ у обстежених пацієнтів основної групи до початку лікування була в середньому в 1,3 рази нижче за норму (P<0,001), складаючи 270±12 МО/мгНб, в групі зіставлення – в 1,26 рази (P<0,001), дорівнюючи 278±13 МО/мгНб. Активність СОД у пацієнтів основної групи в середньому складала 15,5±1,2 МО/мгНб, що було в середньому в 1,8 рази нижче за норму, в групі зіставлення даний показник знизився в 1,75 рази відносно норми (P<0,001), складаючи 16,0±1,5 МО/мгНб. Інтегральний показник Ф до початку лікування був знижений у хворих основної групи в середньому в 4,5 рази щодо норми (P<0,001) та складав 664±6,5, групи зіставлення – в 4 рази (P<0,001), дорівнюючи 741±8,5, що свідчило

про істотне зниження антиоксидантних властивостей крові на фоні переважання прооксидантних потенцій.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що до початку лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, виявлено порушення з боку вивчених імунологічних показників, які характеризувалися вірогідним підвищенням загального вмісту ЦІК у сироватці крові та порушеннями їхнього молекулярного складу у вигляді збільшення як відносної, так і абсолютної концентрації найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) ІК, в той час як відносна кількість великомолекулярних ІК (>19S) достовірно знижалася (табл. 3).

Таблиця 3. Рівень ЦІК та молекулярний склад у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
ЦІК заг., г/л	1,88±0,03	3,17±0,05***	3,14±0,07***	>0,05
(>19S), % г/л	44,7±2,3	33,4±2,0*	34,4±2,0*	>0,1
	0,84±0,04	1,06±0,06*	1,08±0,06*	>0,1
(11S-19S), % г/л	30,3±2,0	37,2±2,1**	37,3±2,1**	>0,05
	0,57±0,04	1,18±0,05***	1,17±0,07***	>0,05
(<11S), % г/л	25,0±1,1	29,4±0,07**	28,3±0,08**	>0,05
	0,47±0,03	0,93±0,02***	0,89±0,03***	>0,05

В цілому, виявлені порушення полягали у підвищенні загального рівня ЦІК з дисбалансом їхнього молекулярного складу. Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, основної групи збільшувався в середньому в 1,69 рази та складав (3,17±0,05) г/л (P<0,001), а у хворих групи зіставлення – в 1,67 рази відносно норми і складав (3,14±0,07) г/л (P<0,001).

При дослідженні молекулярного складу ЦІК у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, було встановлено, що зростання рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій. Вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент початку лікування в абсолютному вирахованні був вище нормальних значень у хворих основної групи в середньому в 2,07

рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 2,05 рази та складав відповідно $(1,18 \pm 0,05)$ г/л та $(1,17 \pm 0,07)$ г/л ($P < 0,001$), у відносному вирахуванні – перевищувало нормальні значення у 1,23 рази ($P < 0,05$) в осіб основної групи та хворих групи зіставлення. Концентрація дрібномолекулярних ІК в обстежених хворих основної групи до початку лікування складала в середньому у абсолютному вирахуванні $(0,93 \pm 0,02)$ г/л, що було більш норми в середньому в 1,98 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – $(0,89 \pm 0,03)$ г/л, тобто була підвищена в 1,9 рази ($P < 0,001$). У відносному вирахуванні у осіб основної групи рівень дрібномолекулярних ЦК складав в середньому $(29,4 \pm 0,07)\%$, що було більше норми у 1,18 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення цей показник складав $(28,3 \pm 0,08)\%$, що було більш норми також у 1,13 рази ($P < 0,05$).

Після проведеного лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків відзначалася суттєва позитивна динаміка як клінічної картини, так і вивчених біохімічних та імунологічних показників. Аналіз отриманих клінічних даних після проведеного лікування показав, що вивчений спосіб лікування зі застосуванням реамберину та циклоферону являється ефективним способом для лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків. До закінчення курсу лікування зниження рейтингу за шкалою PANSS у пацієнтів основної групи складало 25%. Позитивний ефект після проведеного лікування був зареєстрований у 30 (81,1%) хворих, які були включені в основну групу та додатково отримували реамберин та циклоферон. Засто-

сування цього способу лікування чинило більший вплив на позитивну, ніж негативну симптоматику. В основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків редукція балів позитивних симптомів складала по PANSS до закінчення курсу терапії 53%, а відповідно негативних симптомів – 34%. До групи зіставлення увійшли 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 наступило внаслідок посилення галлюцинаторно-параноїдної симптоматики і у 2 хворих визначалося різке наростання тривоги. Рівень тяжкості психотического стану за шкалою CGI у хворих в основній та групі зіставлення склав 6,02 і 6,03 відповідно. Лікування за допомогою реамберину та циклоферону в середньому знизило інтенсивність психотических розладів до рівня $(3,5 \pm 0,4)$ балів, а в групі зіставлення – лише до $(5,5 \pm 0,3)$ балів ($p < 0,05$).

При повторному обстеженні після завершення курсу лікування було встановлено, що майже у всіх хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи (які додатково отримували комбінацію реамберину та циклоферону) концентрація продуктів ПОЛ в сироватці крові – МДА і ДК нормалізувалася, тоді як в групі зіставлення, не дивлячись на деяку позитивну динаміку даних показників, їх рівень залишався достовірно вище за норму та аналогічні показники у хворих основної групи, що свідчило про збереження підвищеного рівня ліпопероксидації (табл. 4).

Таблиця 4. Показники ПОЛ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (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, %	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,24^{***}$	$< 0,01$

Дійсно, концентрація МДА в крові в цей період у хворих групи зіставлення була в середньому в 1,66 рази вище за норму ($P < 0,01$) і в 1,6 рази вище, ніж в основній групі, пацієнти якої отримували додатково комбінацію реамберину та циклоферону ($P < 0,05$). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК в крові хворих групи зіставлення був в середньому в 1,54 рази вище за норму ($P < 0,01$) і в 1,53 рази – вище концентрації ДК в крові хворих основної групи ($P < 0,05$). Показник ПГЕ в основній групі знизився до верхньої

межі норми, а у хворих з групи зіставлення складав на вказаний момент обстеження $(7,6 \pm 0,24)\%$, що в 2,17 рази вище за норму ($P < 0,001$) і відповідно в 2 рази вище за аналогічний показник в основній групі.

При дослідженні активності ферментів системи АОЗ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного курсу лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи дані показники знаходилися на рівні нижньої межі норми (табл. 5).

Таблиця 5. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (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	$2820 \pm 22^*$	$1180 \pm 15^{***}$	$< 0,001$

В групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка, але менш виражена. Так, показник активності КТ у хворих групи зіставлення був в 1,2 рази нижче за норму ($P < 0,05$) і в 1,17 рази нижче, ніж в основній групі ($P < 0,05$). Активність СОД у хворих групи зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) була в середньому в 1,26 рази нижче за норму ($P < 0,05$) і в 1,25 рази нижче, ніж в основній групі ($P < 0,05$). Показово, що в цей період обстеження інтегральний коефіцієнт Ф у пацієнтів групи зіставлення був в 2,4 рази нижче, ніж у хворих основної групи ($P < 0,01$), що свідчить про збереження у осіб з групи зіставлення істотного дисбалансу в співвідношенні ПОЛ – АОЗ з перевагуванням про-

оксидантних властивостей крові.

При повторному дослідженні загального рівня ЦК та їхнього молекулярного складу у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії, була встановлена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, а саме зменшення загальної кількості ЦК у сироватці та покращення їхнього молекулярного складу (табл. 6).

При цьому було встановлено, що у хворих основної групи, які додатково отримували комбінацію реамберину та циклоферону, вивчені імунологічні показники практично досягли норми, в той час як у пацієнтів групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну

динаміку, в більшості випадків нормалізації не відбувалося. У хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи концентрація ЦК у сироватці крові зменшилася в динаміці лікування в середньому в 1,66 рази та складала на момент завершення терапії ($1,91 \pm 0,05$) г/л, що вірогідно від норми не відрізнялося. В той же час у хворих основної групи вміст найбільш патоген-

них середньомолекулярних фракцій зменшився в динаміці лікування в середньому в 2,0 рази та практично досяг норми, що дорівнювало в середньому ($0,59 \pm 0,03$) г/л. Рівень дрібномолекулярної фракції у пацієнтів основної групи складав на момент завершення лікування в середньому ($0,48 \pm 0,03$) г/л, що вірогідно від норми не відрізнялося.

Таблиця 6. Рівень ЦК та молекулярний склад у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
ЦК заг., г/л	$1,88 \pm 0,03$	$1,91 \pm 0,05$	$2,38 \pm 0,09^*$	<0,05
(>19S), % г/л	$44,7 \pm 2,3$	$44,0 \pm 2,3$	$35,7 \pm 1,6^*$	>0,05
	$0,84 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,04$	$0,85 \pm 0,04$	>0,1
(11S-19S), % г/л	$30,3 \pm 2,0$	$30,9 \pm 2,0$	$36,6 \pm 1,6^*$	=0,05
	$0,57 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,04^{**}$	<0,05
(<11S), % г/л	$25,0 \pm 1,1$	$25,1 \pm 1,1$	$27,7 \pm 1,4^*$	>0,05
	$0,47 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,03^{**}$	<0,05

У хворих групи зіставлення загальний рівень ЦК в сироватці крові обстежених хворих групи зіставлення знижувався в динаміці лікування в 1,3 рази та складав в середньому ($2,38 \pm 0,09$) г/л, що перевищувало норму в 1,27 рази ($P < 0,05$). Рівень середньомолекулярної фракції (11S-19S) ІК в динаміці лікування у хворих групи зіставлення в абсолютному вирахованні знижувався в 1,34 рази та складав в середньому ($0,87 \pm 0,04$) г/л, що перевищувало значення норми даного показника в 1,52 рази ($P < 0,01$). Концентрація дрібномолекулярних ІК в обстежених хворих групи зіставлення після завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих засобів зменшувалася в абсолютному вирахованні в 1,35 рази та складала в середньому ($0,66 \pm 0,03$) г/л, що було більш норми в 1,4 рази ($P < 0,01$).

Таким чином, можна вважати, що у пацієнтів основної групи має місце більш швидка нормалізація клінічних, біохімічних та імунологічних показників, які характеризують стан ПОЛ, системи АОЗ та рівень ЦК у крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків. Отримані дані свідчать про високу ефективність комбінації реамберину та циклоферону в комплексі лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, що дає можливість вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним використанням комбінації цих препаратів в комплексі лікування даної патології.

Висновки:

1. Всі хворі перебували в умовах стаціонару та їх стан характеризувався достатньою гостротою психозу (сума балів за шкалою PANSS в середньому в обох групах хворих була вище 100 балів) з вираженим психомоторним збудженням та агресивністю. За шкалою SGI в обох групах переважали хворі з вираженими психічними розладами. У всіх пацієнтів на момент початку терапії спостерігалася загострення параноїдної, в першу чергу, галюцинаторно-маячної симптоматики (включаючи вербальні псевдогалюцинації та розгорнені психічні автоматизми), необхідність купірування якої явилася приводом до госпіталізації.

2. У хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування були виявлені однотипові зсуви з боку показників ПОЛ та АОЗ, а саме – підвищення концентрації в крові метаболітів ліпопероксидації – МДА і ДК на фоні істотного зниження активності ферментів системи АОЗ. Так, концентрація МДА у крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків була в середньому в 1,75 рази вище за норму, вміст в крові хворих проміжних продуктів ПОЛ – ДК було підвищене в середньому в 1,65 рази стосовно норми. Інте-

ральний показник ПГЕ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування був підвищений в середньому в 1,95 рази щодо норми. Активність КТ у обстежених підлітків до початку лікування була в середньому в 1,28 рази нижче за норму, активність СОД була в середньому в 1,77 рази нижче середнього значення норми. Виходячи з вказаних зсувів вивчених біохімічних показників, інтегральний індекс Ф до початку лікування був знижений в середньому в 4,25 рази стосовно норми, що свідчило про істотне зниження антиоксидантних властивостей крові на фоні переважання її прооксидантних потенцій.

3. До початку лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків було виявлено підвищення загального рівня ЦК в сироватці крові в середньому в 1,67 рази стосовно норми та дисбаланс молекулярного складу ІК, який полягав у збільшенні відносно норми середньомолекулярної фракції ІК у хворих основної групи в середньому в 2,07 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – 2,05 рази та дрібномолекулярної фракції ІК – у осіб основної групи в середньому в 2,07 рази, у хворих групи зіставлення – в 2,05 рази, що свідчить про розвиток синдрому імунотоксикозу в таких хворих.

4. Аналіз отриманих клінічних даних після проведеного лікування показав, що вивчений спосіб лікування зі застосуванням реамберину та циклоферону являється ефективним способом для лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків. До закінчення курсу лікування зниження рейтингу за шкалою PANSS у пацієнтів основної групи складо 25%. Позитивний ефект після проведеного лікування був зареєстрований у 30 (81,1%) хворих, які були включені в основну групу та додатково отримували реамберин та циклоферон. Застосування цього способу лікування чинило більший вплив на позитивну, ніж негативну симптоматику. В основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків редукція балів позитивних симптомів складо по PANSS до закінчення курсу терапії 53%, а відповідно негативних симптомів – 34%. До групи зіставлення увійшли 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 настигло внаслідок посилення галюцинаторно-параноїдної симптоматики і у 2 хворих визначалося різке наростання тривоги.

5. Після завершення курсу лікування було встановлено, що майже у всіх хворих на ПШ з ТР до нейролептиків (які додатково отримували реамберин та циклоферон) концентрація продуктів ПОЛ в си-

рватці крові – МДА і ДК нормалізувалася, тоді як в групі зіставлення їхній рівень залишався достовірно вище за норму та аналогічні показники у хворих основної групи, що свідчило про збереження підвищеного рівня ліпопероксидації. При дослідженні активності ферментів системи АОЗ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного курсу лікування було встановлено, що у пацієнтів основної групи дані показники підвищувалися до нижньої межі норми.

6. Застосування комбінації реамберину та циклоферону у комплексному лікуванні хворих на ПШ з ТР до нейролептиків сприяє в більшості випадків повній нормалізації вивчених імунологічних показників, а саме рівень ЦІК та ліквідації дисбалансу їхнього фракційного складу, поперед усього, зниження надмірного рівня найбільш токсигенних середньо- та дрібно молекулярної фракцій ІК. При проведенні загальноприйнятого лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак не відбулося відновлення імунологічного гомеостазу: загальний рівень ЦІК на момент завершення лікування залишався в 1,27 рази вище норми, концентрація середньомолекулярної фракції ІК – в 1,52 рази, дрібномолекулярних ІК – в 1,4 рази.

7. Таким чином, можна вважати, що у пацієнтів основної групи має місце більш швидка нормалізація клінічних, біохімічних та імунологічних показників, які характеризують стан ПОЛ, системи АОЗ та рівень ЦІК у крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків. Отримані дані свідчать про високу ефективність комбінації реамберину та циклоферону в комплексі лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, що дає можливість вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним використання комбінації цих препаратів в комплексі лікування даної патології.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
2. Вплив комбінації реамберину та циклоферону на рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на параноїдну психозфренію з терапевтичною резистентністю / Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, Л.А. Погребняк // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 162-166.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидрокпероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкоруная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
4. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / Під ред. Б. В. Михайлова, С. І. Табачникова, О. К. Напреснка, В. В. Домбровської // Новини української психіатрії. - Харків, 2003. - Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm>.
5. Кутько И.И. Нарушение интерферонового статуса у больных параноидной психозфренией и его коррекция вифероном и циклофероном / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Таврический журнал психиатрии. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 31-33.
6. Кутько И.И. Оценка эффективности нового препарата реамберина в коррекции метаболических расстройств при лечении больных параноидной психозфренией / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Вісник психіатрії та психотерапії. – 2005. – № 2 (8). – С. 59-64.
7. Кутько И.И. Новые возможности в коррекции метаболических нарушений у больных психозфренией / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Новости медицины и фармакологии. – 2005. – № 19 (179). – С. 19-20.
8. Кутько И.И. Терапевтическая резистентность при психозфрении: иммунные и метаболические механизмы её формирования и пути преодоления / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2006. –

- 9, № 5. – С.162-167.
9. Кутько И.И. Терапевтическая резистентность при психозфрении и пути её преодоления / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Новости медицины и фармации. – 2006. – Т. 10 (192). – С. 18-19.
10. Кутько И.И. Метаболические нарушения у больных психозфренией и рациональные подходы к их коррекции / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 5. – С.223-230.
11. Маруга Н.А. Особенности манифеста различных форм психозфрении (диагностика и принципы терапии) / Н.А. Маруга, А.Н. Бачериков // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 46-52.
12. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
13. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осипская // Украинский биохимический журнал. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14-27.
14. Рачкаускас Г.С. Реамберин как средство коррекции «метаболической» интоксикации и перекисного окисления липидов у больных психозфренией / Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов // Новое лечение психозфрении: сб. научных трудов. – Харьков, 2005. – Ч. 2. – С. 82-88.
15. Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.
16. Реамберин в клинической психиатрии и наркологии: методические рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, К.А. Шаповалов. – Харьков, 2006. – 22 с.
17. Терешина И.Ф. Влияние реамберина на динамику иммунных показателей у хворих на параноїдну психозфренію в період диспансерного нагляду / І.Ф. Терешина // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 163-165.
18. Терешина И.Ф. Оценка эффективности реамберина в профилактике развития рецидивов параноидной психозфрении / И.Ф. Терешина, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2005. – Т.8, № 5. – С. 141-144.
19. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.
20. Фролов В.М. Клиническая иммунология психозфрении / В.М. Фролов, И.И. Кутько, Г.С. Рачкаускас. – Харьков; Луганск: Элтон, 2005. – 620 с.
21. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116 - 118.
22. Циклоферон: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.
23. Циклоферон: фармакологическое действие и перспективы его применения в психиатрии и наркологии: метод. рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, И.М. Скальга и др. – Харьков, 1988. – 36 с.
24. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМЕА, 2005. – 292 с.
25. Beneke M. Clinical Global Impressions (CGI): some critical comments / M. Beneke // Pharmacopsychiatry. – 1992. – №25. – P.171-176.
26. Guy W. CGI 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.
27. 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.
28. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines// WHO: World Health Organization, Geneva, 1992.

Надійшло 02.12.2010 р.
Рецензент: проф. С.Є.Казакова