

УДК 616.895.4-092:612.017.1.018

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ПРИ ВВЕДЕННІ КОМБІНАЦІЇ ПОЛІОКСИДОНІЮ ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ

Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, І.І. Кутько,
М.О. Пересадін

Інститут неврології, психіатрії та наркології
АН України (Харків)

Луганський державний медичний університет
Луганський інститут праці і соціальних технологій

Вступ

Параноїдна шизофренія (ПШ) - найбільш часто форма шизофренічного процесу, що є прогредієнтним захворюванням, яке характеризується поступово нарastaючими змінами особи (аутизм, емоційне збіднення, поява дивностей і дивацтв), іншими негативними змінами (дисоціація психічної діяльності, розлади мислення, падіння енергетичного потенціалу) і різними по тяжкості і вираженості продуктивними психопатологічними проявами (афектними, неврозо- і психопатоподібними, маревними, галюцинаторними) [10,13,16]. ПШ на даному етапі розвитку сучасної психіатрії являє собою одну з ключових проблем та виникає частіше всього у віці 30-35 років і перебігає переважно з маревними і галюцинаторними розладами. Згідно з даними ВОЗ, в світі в даний час налічується біля 45 млн. хворих ПШ, що в перерахунку на все населення земної кулі складає 0,77%. Наведений вище показник захворюваності відноситься, перш за все, до маніфестних проявів захворювання, тоді як при обліку всіх розладів "шизофреничного спектру" число хворих шизофренією складе 1-4% від усього населення Землі [4,9]. Проблема терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків на даний час є однією з найважливіших в

клінічній психіатрії. Від 30 до 60% хворих на ПШ серед пацієнтів, госпіталізованих до психоневрологічних стаціонарів, мають ту чи іншу ступень ТР до нейролептиків, що змушує суттєво підвищувати дозування та тривалість введення психотропних препаратів, значно затримує досягнення клінічної ремісії та підвищує період перебування хворих на стаціонарному лікуванні [1,12].

З'яск роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та являє собою фрагмент теми НДР "Імунні та метаболічні порушення в патогенезі шизофренії і депресивних розладів різного генезу та їх корекція" (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи був аналіз цитокінового профілю крові хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при введенні поліоксидонію та альфа-токоферолу.

Матеріали і методи дослідження

Було обстежено 75 хворих із встановленим діагнозом ПШ, згідно з МКХ-10 [18] та наявністю ТР до нейролептиків [7]. Усі пацієнти були розділені на 2 групи - основну (38 хворих) і зіставлення (37 пацієнти). Обидві групи хворих були рандомізовані за статтю, віком та тривалістю захворювання. Хворі основної групи, крім загальноприйнятого лікування, отримували комбінацію поліоксидонію (ПО) та альфа-токоферолу. Пацієнти групи зіставлення отримували лише загальноприйняті препарати у середньотерапевтичних дозах.

ПО - новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сopolімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбоксиетил) ·1,4-етиленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з живутавим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні [3]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антітілоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією,

ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату. ПО підвищує стійкість мембрани клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не оказує місцевоподразнюючої дії, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [8]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023).

Альфа-токоферол (вітамін Е) - жиророзчинний вітамін, який має високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, покращує споживання тканинами кисню, виявляє ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин. Імуномодулюючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету. Цей препарат випускається у виді капсул, кожна з яких містить 0,1 г α-токоферолу ацетату (вітаміну Е) (у перерахунку на 100 %) [2,11]. Вітамін Е випускається ВАТ "Київський вітамінний завод", затверджений Наказом МОЗ України № 140 від 17.03.2004 р. в якості лікарського препарата, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0717/01/02).

Крім загальноприйнятих клініко-лабораторних обстежень у всіх хворих, що були під наглядом, вивчали вміст у сироватці крові концентрацій прозапальних цитокінів (ЦК) - ФНПα та ІЛ-1β з використанням тест систем ProCon TNFα [15] та ProCon IL-1β [14] виробництва НВО "Протеиновий контур" (СПб, РФ), сертифікованих в Україні. Аналіз вмісту прозапальних ЦК здійснювали імуноферментним методом на обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), втому числі за допомогою імуноферментного аналізатора PR 1200 у відповідності з інструкціями фірми-виробника [17].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження призводили на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo 1,33 GHz за допомогою одно- та багатофакторного дис-

персійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Statistica 6.1/prof та Statistica), що розріховані на аналіз імунологічної та біохімічної інформації [5,6].

Отримані результати та їх обговорення

На момент обстеження основними клінічними проявами у хворих на ПШ були явища хроніфікованої галюцинаторної симптоматики - вербалний псевдогалюциноз імперативного або коментуючого змісту зі стійкими маревними ідеями переслідування. Поведінка хворих визначалася змістом галюцинаторних переживань. Дефіцитарна симптоматика, яка спостерігалася у пацієнтів, мала характер вираженої аутизації, зі збідненням, або редукцією енергопотенціалу. При цьому ступінь негативних змін чітко корелювала з важкістю ендогенного процесу.

До початку проведення лікування в обох групах обстежених хворих - основній і зіставлення, були відмічені аналогічні зміни з боку вивчених ЦК, які характеризувалися підвищенням вмісту у сироватці крові як ФНПα, так і ІЛ-1β (табл.1).

Таблиця I
Концентрація ЦК з прозапальною активністю у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування ($M \pm m$)

Імуночікні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=37)	
ФНПα, пг/мл	39,6±2,2	71,8±6,8**	70,9±6,9**	>0,05
ІЛ-1β, пг/мл	18,8±1,2	42,8±2,5**	42,1±2,3**	>0,05

Примітка: в табл.1-2 стовпчик P - ймовірність різниці між основною групою та групою зіставлення, ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

Так, концентрація прозапального ЦК ФНПα у сироватці крові пацієнтів основної групи до початку лікування була вище норми в 1,8 рази і дорівнювала 71,8±6,8 пг/мл. Рівень ІЛ-1β також був вище норми в 2,3 рази, складючи 42,8±2,5 пг/мл. В групі зіставлення вміст ФНПα складав 70,9±6,9 пг/мл, що було вище норми в 1,8 рази. Концентрація ІЛ-1β дорівнювала 42,1±2,3 пг/мл і була вище норми в 2,2 рази. При цьому у хворих основної групи та групи зіставлення не було встановлено вірогідних розбіжностей між вмістом у сироватці крові вказаних ЦК (рисунок 1).

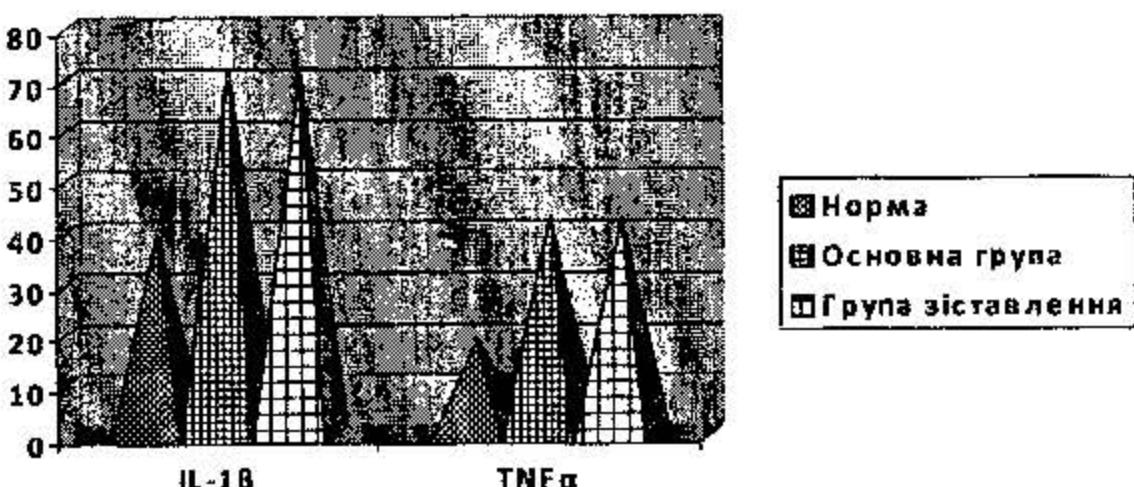


Рисунок 1. Рівень ЦК у хворих обох груп до лікування.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що до початку лікування як в основній групі, так і в групі зіставлення мали місце зсуви з боку ЦП, а саме: суттєве збільшення концентрацій прозапальних ЦК - ФНП α та IL-1 β у сироватці крові.

Після проведеного лікування у хворих наголошувалася значна позитивна динаміка. Явища резистентності суттєво зменшилися, покращився ефект нейролептичних засобів, зменшилися, або повністю редукувалися хроніфіковані продуктивні психопатологічні симптоми, покарщувалося соціальне функціонування пацієнтів. Емоційне реагування стало "живішим", мислення адекватнішим. Переважну більшість пацієнтів було переведено до амбулаторного нагляду.

При повторному обстеженні пацієнтів після проведеного лікування було встановлено, що в основній групі хворих (які отримували ПО та альфа-токоферол) відмічалася майже повна нормалізація вивчених показників, тоді як в групі зіставлення вони залишались вірогідно вище норми (таблиця 2).

Таблиця 2

Концентрація ЦК з прозапальною активністю у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=37)	
ФНП α , pg/ml	39,6±2,2	41,2±2,3	59,5±2,4**	<0,01
IL-1 β , pg/ml	18,8±1,2	23,1±1,7	33,9±1,9**	<0,05

Так, в основній групі хворих (які отримували комбінацію ПО та альфа-токоферолу) було відмічено зниження до верхньої межі норми вмісту у сироватці крові концентрацій ФНП α та IL-1 β . Після проведеного лікування у хворих основної групи рівень ФНП α у крові знизився в 1,74 рази відносно вихідного показника та складав $41,2 \pm 2,3$ pg/ml. Рівень IL-1 β у сироватці крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків дорівнював $23,1 \pm 1,7$ pg/ml, зменшившись відносно аналогічного показника до лікування в 1,88 рази.

У хворих групи зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) після завершення лікування концентрація ФНП α знизилася в 1,2 рази, складаючи $59,5 \pm 2,4$ pg/ml, що було в 1,5 рази вище за норму та в 1,44 рази вище, ніж в основній групі пацієнтів. Вміст IL-1 β в сироватці крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків на момент завершення лікування зменшився в середньому в 1,2 рази відносно вихідного рівня та складав $33,9 \pm 1,9$ pg/ml, що було в 1,8 рази вище норми та в 1,46 рази вище відповідного показника в основній групі. Отже, обстеження пацієнтів обох груп після проведеного лікування виявило вірогідну різницю між концентрацією прозапальних ЦК у крові цих хворих (рисунок 2).

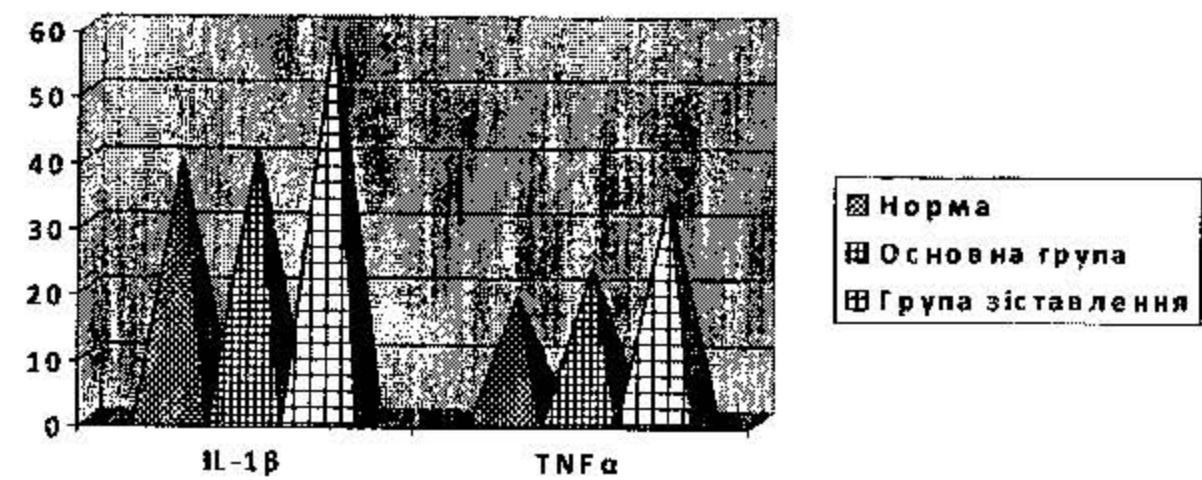


Рисунок 2. Рівень ЦК у хворих обох груп після проведеного лікування.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна вважати застосування комбінації ПО та альфа-токоферолу в комплексі

лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним.

Висновки

1. Основними клінічними проявами у хворих на ПШ були явища хроніфікованої галюцинаторної симптоматики - вербалний псевдогалюцинос імперативного або коментуючого змісту зі стійкими маревними ідеями переслідування. Поведінка хворих визначалася змістом галюцинаторних переживань. Дефіцитарна симптоматика, яка спостерігалася у пацієнтів, мала характер вираженої аутізації, зі збідненням, або редукцією енергопотенціалу. При цьому ступінь негативних змін чітко корелювала з важкістю ендогенного процесу.

2. У хворих на ПШ з ТР до нейролептиків встановлене суттєве збільшення концентрацій прозапальних ЦК в сироватці крові, а саме ФНП α в середньому в 1,76-1,78 рази та ІЛ-1 β в 2,28-2,31 рази, що свідчить про активацію продукції прозапальних ЦК при даній патології.

3. Застосування комбінації сучасного імуноактивного засобу ПО та вітамінного препарату з антиоксидантною дією альфа-токоферолу у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків сприяє суттєвому зниженню вмісту прозапальних ЦК (ФНП α , ІЛ-1 β) у сироватці крові до верхньої межі норми.

4. В групі зіставлення після проведеного лікування вивчені показники також зазнали певної позитивної динаміки, але залишилися вище норми та аналогічних показників в основній групі хворих.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно ефективним включення комбінації ПО та альфа-токоферолу до комплексу лікувальних заходів у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

6. В подальшому планується вивчити вплив комбінації ПО та альфа-токоферолу на динаміку циркулюючих імунних комплексів та їхнього молекулярного складу у крові хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

Література

1. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной шизофренией: автореф.дис. на здобуття наук.ступеня канд.мед.наук : спец. 14.01.16 «Психіатрія» / А.В.Беляков. - М., 1985. - 18 с.
2. Вітамін Е: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 17.03.2004 р. Наказом МОЗ України № 140.
3. Кузнецова Л.В. Поліоксидоній - іммуномодулюючий препарат нового покоління / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высоцин // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 2. - С. 195 - 201.
4. Кутько И.И. Иммунометаболическая концепция патогенеза терапевтической резистентности у больных шизофренией / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. - Київ; Луганськ, 1998. - Вип. 1 (15). - С. 41-58.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
7. Морозова М.А. Относительная лекарственная резистентность как следствие ошибочного подхода к лечению больного / М.А. Морозова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - №12. - С. 68-71.
8. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
9. Рачкаускас Г.С. Паранойда шизофренія. Клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі / Г.С. Рачкаускас. - Харків; Луганськ: Елтон, 2004. - 432с.
10. Рачкаускас Г.С. Вплив L-глутаміну та а-токоферолу (вітаміну Е) на динаміку циркулюючих імунних комп-

- лексів у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків / Г.С. Рачкаускас, М.О. Пересадін, Є.В. Височин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С. 84-92.
11. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. - М.: Алев-Б, 2003. - 648 с.
12. Реминяк В.И. Преодоление терапевтической резистентности в психиатрии высокими дозами атропина / Реминяк В.И. - Харьков: Факт, 1997. - 192 с.
13. Садок Б. Клиническая психиатрия. Т. 1 / Садок Б. - М.: Медицина, 1998. - 672 с.
14. Тест система ProCon IL1 beta (интерлейкин-1 β человека) [Электронный ресурс]. - Режим доступу: <http://www.protc.spb.ru/russian/k050.html>.
15. Тест система ProCon TNF alpha (фактор некроза опухолей альфа человека) [Электронный ресурс]. - Режим доступу: <http://www.protc.spb.ru/russian/k020.html>.
16. Тиганов А.С. Современное состояние учения о шизофрении / А.С. Тиганов // Российский медицинский вестник. - 2001. - Т. 6, №1. - С. 41-45.
17. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1997. - № 5. - С. 7 - 14.
18. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines// WHO: World Health Organization, Geneva, 1992. - 86 p.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О. Цитокіновий профіль крові хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при введенні комбінації поліоксидонію та альфа-токоферолу.

Обстежено 75 хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з наявністю у них терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків. У даних хворих виявлялося підвищення рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ФНО α) цитокінів (ЦК) в 1,8 та 2,25 рази відповідно. Застосування комбінації поліоксидонію та альфа-токоферолу в комплексі лікування хворих па-

ПШ з ТР до нейролептиків сприяло нормалізації концентрації прозапальних ЦК у крові.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, поліоксидоній, альфа-токоферол, лікування.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін Н.А. Цитокіновий профіль крові больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью при введении комбинации полиоксидония и альфа-токоферола.

Обследовано 75 больных параноидной шизофренией (ПШ) с наличием у них терапевтической резистентности (ТР) к нейролептикам. У данных больных выявлялось повышение провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α) цитокинов (ЦК) в 1,8 и 2,25 раза соответственно. Применение комбинации полиоксидония и альфа-токоферола в комплексе лечения больных ПШ з ТР к нейролептикам способствовало нормализации концентрации провоспалительных ЦК в крови.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, полиоксидоний, альфа-токоферол, лечение.

Summary

Rachkauskas G.S, Frolov V.M, Kutko I.I., Peresadin N.A. Cytokine profile of blood at the patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance at introduction combination of polyoxidonium and alpha-tocopherol.

It is surveyed by 75 patients with paranoid schizophrenia (PS) with presence at them therapeutic resistance (TP) to neuroleptics. At the given patients rising proinflammatory (IL-1 β , TNF α) cytokines (CK) in 1,8 and 2,25 times accordingly was taped. Combination application polyoxidonium and alpha-tocopherol in a complex of treatment patients PS with TR to neuroleptics promoted normalisation of concentration of the proinflammatory CK in blood.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, polyoxidonium, alpha-tocopherol, treatment.