

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКОПІДУ

Н.О. Марута, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов
Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України (Харків)
ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Шизофренія в сучасних умовах набуває не тільки медичне, але й істотне соціальне значення, що зв'язано з досить широким поширенням цього ендогенного психозу, частота зустрічаємості якого складає від 1 до 3% серед населення економічно розвинутих країн, хронічним перебігом захворювання, збереженням дефекту психічного статусу після ліквідації гострих психотичних розладів, що може істотно обмежувати загальну працездатність і професійну придатність пацієнта [4,17]. Параноїдна шизофренія (ПШ) є найбільш поширеною і клінічно вираженою формою шизофренії [3]. Розвиток хвороби, особливо її виражених форм, наводить до спотворення або втрати колишніх соціальних зв'язків, зниження психічної активності, різкого порушення поведінки, особливо при загостренні марення, галюцинацій і інших продуктивних розладів, внаслідок чого настає значна дезадаптація хворих в суспільстві [2,12,13].

В даний час провідною клінічною проблемою в лікуванні хворих шизофренією є терапевтична резистентність (ТР) до психотропних препаратів, частота формування якого досягає за даними різних авторів 30-60% і продовжує зростати [8,10]. Це зменшує якість лікування та медичної реабілітації хворих на шизофренію та потребує розробки більш ефективних, патогенетично обґрунтованих методів подолання ТР [5].

Авторами даної статті проблема ТР при шизофренії детально вивчається впродовж останніх 20 років, що дозволило сформувати імунометаболічну концепцію патогенезу шизофренії і розробити раціональні медикаментозні і немедикаментозні підходи до подолання резистентності хворих до психотропних препаратів [5,9,10]. Виходячи з цього, нашу увагу привернуло вивчення ефективності сучасного імуноактивного препарату лікопід у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: стаття є фрагментом теми комплексної науково-дослідницької роботи Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України та Луганського державного медичного університету "Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації з даною патологією" (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою роботи було вивчення динаміки показників фагоцитарної активності моноцитів при застосуванні лікопід у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 89 хворих на ПШ з ТР до нейролептиків. Симптоматика, що наголошувалася у пацієнтів, відповідала діагностичним критеріям МКХ-10 [18] для шизофренії з резистентністю до стандартних нейролептикам (за критерій резистентності вважалася відсутність терапевтичного ефекту при прийомі не менше двох стандартних нейролептиків, що відносяться до різних хімічних груп, в терапевтично адекватних дозах; тривалість прийому кожного з двох препаратів, що застосовувалися до цього, складала не менше 6 тижнів) [10].

Для досліджень були вибрані хворі, що страждають на параноїдну форму шизофренії, що згідно вітчизняним класифікаціям відповідало галюцинаторному і маревному варіантам безперервно перебігаючій шизофренії і шубообразній шизофренії. У хворих з нападopodobно-прогредієнтним варіантом захворювання простежувалися, в основному, 2 типи перебігу хвороби, а саме: середньопрогредієнтний і несприятливий варіант шубообразного типу перебігу, що клінічно наближається до безперер-

вно перебігаючого. Термін захворювання у хворих на ПШ склав від 12 до 15 років (після постановки клінічного діагнозу), при цьому середня частота госпіталізацій у цих хворих впродовж захворювання складала від 2 до 5 в рік, з тривалістю одного стаціонарування не менше, чим 1,5 місяці. Усі хворі були розподілені на дві групи - основну (44 хворі) та зіставлення (43 пацієнти). Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, та додатково пацієнти основної - додатково імуноактивний препарат лікопід в дозі 10 мг 2 рази на добу внутрішньо натщесерце за 30 хв. до їди протягом 20 днів поспіль [1].

Лікопід відноситься до фармакотерапевтичної групи цитокінів та імуностимуляторів. Діючою речовиною є ГМДП (глюкозамінілмурамідпептид). Біологічна активність препарату зумовлена наявністю специфічних центрів зв'язування (рецепторів) до ГМДП, локалізованих в ендоплазмі фагоцитів та Т-лімфоцитів [10]. Препарат стимулює функціональну (бактерицидну, цитотоксичну) активність фагоцитів (нейтрофілів, макрофагів), посилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує синтез специфічних антитіл. Фармакологічна дія забезпечується шляхом посилення вироблення інтерлейкінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12), фактора некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферону, колонієстимулюючих факторів [11].

Препарат підвищує активність природних клітин-кілерів. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні складає 7-13%. Ступінь зв'язування з альбумінами крові незначний. Активних метаболітів не утворює. Час досягнення максимальної концентрації - півтори години після прийому. Період напіввиведення - 4,29 год. Виводиться з організму у незміненому вигляді, переважно нирками [1]. Показаннями до застосування лікопиду є комплексна терапія станів, що супроводжуються вторинними імунодефіцитами [7]. Лікопід зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/10036/01/02) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 702 від 01.10.2009 р.

Обстеження хворих проводилося за шкалою PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [16], вираженість пси-

хозу і результативність його купірування оцінювалася за шкалою глобального клінічного враження CGI [15].

Фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) досліджували чашечковим методом [14] з вивченням фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), індексу артакції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [6].

Отримані результати та їхнє обговорення

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що показники ФАМ до початку лікування як в основній групі хворих на ПШ з наявністю ТР, так і в групі зіставлення мали суттєві розбіжності щодо норми (табл. 1).

Таблиця 1

Стан ФАМ у хворих на ПШ з ТР до початку лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
ФІ, %	28,6±0,8	17,1±0,9***	18,4±0,6***	>0,05
ФЧ	4,0±0,16	1,9±0,2***	2,3±0,13***	>0,05
ІА, %	16,9±0,6	10,4±0,2**	11,3±0,2**	>0,05
ІП, %	26,5±0,9	13,0±0,7***	13,3±0,1***	>0,05

Примітка: у табл. 1 та 2 Р відображає розбіжності між фагоцитарними показниками в хворих основної групи та групи зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

У всіх обстежених нами пацієнтів мало місце зниження усіх чотирьох показників ФАМ. Так, ФІ в основній групі був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми (P<0,001) та становив 17,1±0,9%, у групі зіставлення цей показник становив 18,4±0,6%, що теж було нижче норми в 1,6 рази (P<0,001). ФЧ в основній групі хворих у цей період дослідження було знижено до 1,9±0,2, а в групі зіставлення - до 2,3±0,13, що в середньому було в 1,9 рази (P<0,001) та в 1,8 рази (P<0,001) нижче стосовно норми.

Показники ІА в основній групі хворих на ПШ з наявністю ТР були в середньому в 1,6 рази нижче норми ($P < 0,01$), тобто понижувався до $10,4 \pm 0,2\%$, а у групі зіставлення становив $11,3 \pm 0,3\%$, що було в 1,5 рази нижче норми ($P < 0,01$). Показник ІП у пацієнтів основної групи знижувався до $13,0 \pm 0,27\%$, а у групі зіставлення - до $13,3 \pm 0,1\%$, що було нижче норми у середньому в 2,1 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,001$).

Отже, у пацієнтів із ПШ з наявністю ТР обох груп мало місце суттєве пониження усіх фагоцитарних показників, особливо ІП. У цілому отримані дані дозволяють вважати, що порушення з боку МФС мають суттєве значення в патогенезі формування ТР у хворих на ПШ.

Після проведеного лікування у хворих основної групи наголювалася значна позитивна динаміка. Прояви галюцинаторної симптоматики значно зменшилися, маячні ідеї займали менш значне місце у мисленні хворих. Поведінка переставала визначатися змістом психопатологічної симптоматики. Дефіцитарна симптоматика, яка мала місце у пацієнтів, переходила на менш виражений рівень. Пацієнти почали більш охоче ставитися до близьких, спілкувалися із оточуючими, інтересувалися своєю долею та курсом лікування.

При аналізі динаміки показників ФАМ у пацієнтів основної групи (яка отримувала лікопід) у порівнянні з хворими групи зіставлення (тільки загальноприйняте лікування) було встановлено, що в основній групі відмічалася більш виражена позитивна динаміка щодо підвищення показників МФС, чого не можна сказати про аналогічні показники у пацієнтів із групи зіставлення, де відмічалася лише незначна тенденція до їх нормалізації (таблиця 2).

Таблиця 2

Стан ФАМ у хворих на ПШ з ТР після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
ФІ, %	$28,6 \pm 0,8$	$28,2 \pm 0,6$	$22,9 \pm 0,8^*$	$< 0,05$
ФЧ	$4,0 \pm 0,16$	$3,7 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2^*$	$< 0,05$
ІА, %	$16,9 \pm 0,6$	$16,7 \pm 0,2$	$13,4 \pm 0,2^*$	$< 0,05$
ІП, %	$26,5 \pm 0,9$	$26,1 \pm 0,23$	$22,8 \pm 0,3^*$	$< 0,05$

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів із основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково лікопід) відмічалася практично повна нормалізація показників, які характеризують стан МФС. Так, ФІ виріс до $28,2 \pm 0,6\%$, ФЧ становило $3,7 \pm 0,3$, що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування під впливом манаксу становили $16,7 \pm 0,2\%$ та $26,1 \pm 0,23\%$ відповідно.

Щодо пацієнтів групи зіставлення, які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняте лікування, ФІ підвищився до $22,9 \pm 0,8\%$, однак був нижче норми у середньому в 1,2 рази ($P < 0,05$); ФЧ у цих хворих виросло відносно вихідного його значення в 1,4 рази і становило $3,2 \pm 0,2$, що однак було у середньому в 1,3 рази менше норми ($P < 0,05$). ІА у пацієнтів з ПШ з наявністю ТР групи зіставлення підвищився до $13,8 \pm 0,2\%$, що все ж таки було менше норми у середньому теж в 1,3 рази ($P < 0,05$). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування становив $22,8 \pm 0,3\%$, що було нижче норми в 1,2 рази ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що включення сучасного імуноактивного препарату лікопиду в програму лікування хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків сприяє позитивній динаміці вивчених показників ФАМ. Виходячи з цього, можна рекомендувати використання лікопиду у поєднанні з загальноприйнятою терапією для лікування хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

Висновки

1. До початку лікування у хворих з ПШ з наявністю ТР відмічалися суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан МФС, а саме зниження ФІ, ФЧ, ІА та особливо ІП ФАМ, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу та пригнічення функціонального стану макрофагально/моноцитарної ланки імунітету.

2. Включення до комплексу лікування хворих з ПШ з наявністю ТР, імуноактивного препарату лікопиду поряд із ліквідацією патологічної симптоматики та досягненням клінічної ремісії хворо-

би також сприяє нормалізації вивчених показників ФАМ, що свідчить про підвищення функціональної активності фагоцитуючих клітин, в тому числі збільшення функції перетравлення.

3. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання імуноактивного препарату лікопиду в комплексі лікування хворих на ПШ з наявністю ТР.

4. В подальшому доцільно вивчити вплив лікопиду на інші імунологічні показники у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

Література

1. Андропова Т.М. Ликопид - новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин // Медицинская картотека. - 1999. - № 4 (24). - С. 22-27.
2. Гильбурд О.А. Шизофрения. Семиотика, герменевтика, социобиология, антропология / О.А. Гильбурд. - М.: Видар-М, 2007. - 360 с.
3. Джонс П.Б. Шизофрения / П.Б. Джонс, П.Ф. Бакли - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 192 с.
4. Костюченко С.И. Эпидемиология психического здоровья в Украине / С.И. Костюченко // Нейроnews. - 2008. - № 2. - С. 9-13.
5. Кутько И.И. Имунные нарушения при резистентных формах шизофрении и их коррекция / И.И.Кутько, В.М.Фролов, Г.С. Рачкаускас // Имунологія та алергологія. - 2005. - № 3. - С. 92-93.
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. Лікопід: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена 01.10.2009 р. Наказом МОЗ України № 702.
8. 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.
9. Рачкаускас Г.С. Параноїдна шизофренія. Клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі / Г.С. Рачкаускас. - Харків; Луганськ: Елтон, 2004. - 432 с.
10. Резистентные формы шизофрении (патогенез и патогенетическая терапия): метод. рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас [и др.]. - Харьков 1996. - 26 с.

11. Серкова Н.А. Использование нового отечественного иммуномодулятора ликопида для снижения сезонной заболеваемости / Н.А. Серкова, И.Л. Серков, А.В. Кулаков // Иммунология. - 2000. - № 3. - С. 62-63.

12. Снежневский А.В. Шизофрения / А.В. Снежневский. - СПб: МЕДпресс-информ, 2009. - 160 с.

13. Тиганов А.С. Современное состояние учения о шизофрении / А.С. Тиганов // Рос. медицинский вестник. - 2001. - Т. 6, №1. - С. 41-45.

14. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27 - 29.

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

16. 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.

17. Sharma T. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies / T. Sharma, Ph. Harvey. - University Press, Oxford, 2000. - 263 p.

18. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines / WHO: World Health Organization, Geneva, 1992. - 86 p.

Резюме

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М. Динаміка показників фагоцитарної активності моноцитів у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків при застосуванні лікопиду.

Вивчена динаміка показників фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) при застосуванні лікопиду у хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків. Встановлено, що включення до комплексу лікування хворих на ПШ з наявністю ТР імуноактивного препарату лікопиду поряд із досягненням клінічної ремісії хвороби сприяє нормалізації вивчених показників ФАМ.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, фагоцитарна активність моноцитів, лікопід, лікування.

Резюме

Марута Н.А., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М. Динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам при применении ликопада.

Изучена динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) при применении ликопада у больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам. Установлено, что включение в комплекс лечения больных ПШ с наличием ТР иммуноактивного препарата ликопада наряду с достижением клинической ремиссии болезни способствует нормализации изученных показателей ФАМ.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, фагоцитарная активность моноцитов, ликопад, лечение.

Summary

Maruta N.A., Rachkauskas G.S., Frolov V.M. Dynamics of indexes phagocytic monocytes activity at the patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics at the application of Licopid.

Dynamics of indexes phagocytic monocytes activity (PMA) at the application of Licopid at the patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics was studied. It is set that including in to the complex of treatment of the patients with PS with TR, immunoactive preparation Licopid along with liquidation achievement of clinical remission of disease instrumental in normalization of the studied indexes of PMA.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, phagocytic monocytes activity, Licopid, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. М.О.Пересадин

УДК 616.72 - 002.72: 579.01.8:616-097. 575

ВЛИЯНИЕ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ НПВП-ГАСТРОПАТИЕЙ

**А.В Петров, В.А. Белоглазов, К.В.Абрамова,
А.И. Гордиенко**

ГУ "Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского" (Симферополь)

Введение

В настоящее время развитие НПВП ассоциированной гастропатии (НПВП-ГП) у больных ревматоидным артритом (РА) является актуальной проблемой современной медицины. Медико-социальная значимость проблемы такова, что ревматологи называют НПВП-ГП "второй ревматической болезнью" [2]. Это связано, в первую очередь, с тем, что, несмотря на прогресс медицины, разработку генно-инженерных препаратов для лечения РА, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) продолжают оставаться основными симптоммодифицирующими препаратами и составляют важный компонент комплексной терапии заболевания [14;17]. По данным литературы, около 68,5% больных РА постоянно принимают НПВП [8;16]. Согласно анализу, проведенному FDA, ежегодно поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с приемом НПВП, является причиной 100 000 - 200 000 госпитализаций. Эрозивно-язвенные-язвенные поражения при эндоскопическом исследовании обнаруживаются у 40% больных, длительно принимающих НПВП и нередко осложняются кровотечением [6;11].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые обладают важнейшими свойствами гастропротекции, вывели их на уровень препаратов 1 выбора при лечении НПВП-ГП [17]. Однако, ИПП не консолидируют мукозальный иммунитет. В предыдущих исследованиях нами было показано нарушение системного