

Резюме

Луговський О.Д. Динаміка показників макрофагальної фагоцитуючої системи при профілактичному прийомі амізону у осіб з високим ризиком інфікування вірусним гепатитом А.

Було досліджено вплив амізону на стан макрофагальної фагоцитуючої системи у осіб з високим ризиком інфікування вірусним гепатитом А. Встановлено, що призначення амізону в якості засобу екстреної хіміопротекції сприяє нормалізації показників фагоцитуючої активності моноцитів.

Ключові слова: вірусний гепатит А, амізон, макрофагальна фагоцитуюча система.

Резюме

Луговский А.Д. Динамика показателей макрофагальной фагоцитирующей системы при профилактическом приеме амизона у лиц с высоким риском инфицирования вирусным гепатитом А.

Было исследовано влияние амизона на состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у лиц с высоким риском инфицирования вирусным гепатитом А. Установлено, что назначение амизона в качестве средства экстренной химиопротекции способствует нормализации показателей фагоцитирующей активности моноцитов.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, амизон, макрофагальная фагоцитирующая система.

Summary

Lugovskov A.D. Dynamics of indexes of macrophagal phagocytic system at the prophylactic reception of amizon at persons with have high risk of infection by viral hepatitis A.

Influence of amizon on the state of the macrophagal phagocytic system at the prophylactic reception of amizon at persons with have high risk of infection by viral hepatitis A was explored. It is set, that setting of amizon as a mean of urgent chemoprophylaxis is instrumental in normalization of indexes of phagocytes activity of monocytes.

Key words: viral hepatitis A, amizon, macrophagal phagocytic system.

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

УДК 616.895.532:612.398.12:547.96.006

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ
ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ХВОРИХ
ПАРАНОЇДНОЮ ШИЗОФРЕНІЄЮ З
ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО
НЕЙРОЛЕПТИКІВ ПРИ ВВЕДЕННІ ІМУНОМАКСУ
ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ**

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

*Луганський державний медичний університет
Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН
України (Харків)*

Луганський інститут праці та соціальних технологій

Вступ

Актуальність проблеми пов'язана зі значною розповсюдженістю захворюваності на параноїдну шизофренію (ПШ) у сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, та недостатньою ефективністю існуючих у теперішній час способів профілактики загострень ПШ, що викликає значну частоту розвитку прогресивного перебігу шизофренічного процесу з втратою працездатності та виникненням інвалідності [1,8,11]. В теперішній час від 30 до 60% хворих на ПШ проявляють ТР до нейролептиків, що суттєво погіршує прогноз лікування та реабілітації таких хворих. За останні роки було встановлено, що в основі патогенезу ТР лежить формування вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС) на тлі розвитку аутоімунних процесів, у яких нейролептики, які тривало вживають хворі, нерідко грають роль гаптенів [6]. Тому було признано перспективним для детального вивчення механізмів формування ТР проаналізувати окремі ланки імунної відповіді у хворих на ПШ з наявністю ТР [4,5].

Раніше нами вже були вивчені деякі аспекти клінічної імунології ПШ з наявністю ТР [4,5,6,10]. Тому нашу увагу при-

вернуло вивчення впливу комбінації імуномаксу та альфа-токоферолу на стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих на шизофренію, в яких була виявлена ТР.

Зв'язок 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 динаміки показників фагоцитарної активності макрофагів/моноцитів периферичної крові хворих параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейролептиків при лікуванні імуномаксом та альфа-токоферолом.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 88 хворих із встановленим діагнозом ПШ, згідно з МКХ-10 [15] та наявністю ТР до нейролептиків [9]. Усі пацієнти були розділені на 2 групи - основну (45 хворих) і зіставлення (43 пацієнти), рандомізовані за важкістю перебігу даної патології. Хворі основної групи, крім загальноприйнятого лікування, отримували комбінацію імуномаксу та альфа-токоферолу. Пацієнти групи зіставлення отримували лише загальноприйняті препарати у середньотерапевтичних дозах. Обидві групи хворих були рандомізовані за статтю, віком та тривалістю захворювання.

Імуномакс - це препарат, імунофармакологічні механізми якого складаються з активації таких ланок імунної системи: НК-клітини, які через 2-3 год після впливу імуномаксу посилено експресують молекули активації CD69. Цитолітична активність НК-клітин зростає в 3 рази; циркулюючі моноцити через 2-4 год після активації імуномаксом починають секретувати цитокіни: інтерлейкін-8, інтерлейкін-1β та фактор некрозу пухлин альфа; нейтрофільні гранулоцити активуються при посередництві моноцитів, прямої дії на нейтрофільні гранулоцити препарат не чинить. Інтерлейкін-8, що секретується моноцитами, спричиняє активацію нейтрофільних гранулоцитів,

що чітко проявляється через 24 год після впливу імуномаксу; тканинні макрофаги, що проявляється в зміні морфології цих клітин, підсиленні продукції бактерицидних субстанцій, зміні активності 5'-нуклеотидази; утворення антитіл проти чужорідних антигенів, розчинних і корпускулярних [3]. Препарат застосовують: для корекції ослабленого імунітету, лікування патологічних станів (кондиломи, бородавки, дисплазії), спричинені вірусом папіломи людини, лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хламідією, мікоплазмою, уреоплазмою, іншими бактеріями і вірусами [13]. Імуномакс випускається ТОВ "Іммафарма" (РФ), затверджений Наказом МОЗ України №834 від 15.12.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

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. Імуномодельючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету. Цей препарат випускається у виді капсул, кожна з яких містить α-токоферолу ацетату (вітаміну Е) (у перерахунку на 100 %) 0,1 г [2]. Вітамін Е випускається ВАТ "Київський вітамінний завод", затверджений Наказом МОЗ України № 140 від 17.03.2004 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0717/01/02).

Ефективність терапії, що проводиться, оцінювали клінічно на основі застосування узагальноної шкали вираженості психозу в динаміці, а також модифікованої міжнародної короткої шкали динаміки психічного стану BPRS по Y.Ovezall і D. Yozham [14]. Поряд із загальноклінічним обстеженням в обох групах хворих (основній і зіставлення) вивчали в якості показників, які відображають стан МФС, активність фагоцитозу моноцитів/макрофагів периферійної крові. Для цього аналізували фагоцитарну активність моноцитів (ФАМ) периферійної крові, яку вивчали чашечковим методом [12]. В якості тест-об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру

Staph. aureus (штам 505). При цьому вивчали такі показники - фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП). Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windowsxp Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo 1,33 GHz та порівнювали між собою в основній групі та групі зіставлення [7].

Отримані дані та їхній аналіз

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

Таблиця 1

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

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
ФІ, %	28,6±0,8	18,0±0,9***	18,5±0,8***	>0,05
ФЧ	4,0±0,16	2,2±0,15***	2,3±0,15***	>0,05
ІА, %	16,9±0,6	11,0±0,25**	11,6±0,2**	>0,05
ІП, %	26,5±0,9	12,7±0,26***	12,4±0,15***	>0,05

Примітка: у таблицях 1 та 2 P 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.

Дійсно, зниження усіх чотирьох показників ФАМ мало місце у всіх обстежених нами пацієнтів. Так, ФІ в основній групі хворих ПШ з ТР до нейролептиків був знижений у середньому в 1,6 рази відносно норми (P<0,001) та становив 18,0±0,9%, ФЧ у цей період дослідження було знижено в 1,9 рази та складало 2,2±0,15 (P<0,001). Показник ІА в основній групі хворих ПШ з ТР до нейролептиків були в середньому в 1,6 рази нижче норми (P<0,01) і сягав значення 11,0±0,25, ІП складало 12,7±0,26%, що було нижче норми в 2 рази. В групі зіставлення (яка отримувала лише загальноприйнятну терапію) показник ФІ становив 18,5±0,8%, що було нижче норми в

1,6 рази (P<0,001), ФЧ знизилося до 2,3±0,13, та було в 1,8 рази (P<0,001) нижче стосовно норми. Показник ІА в групі зіставлення становив 11,6±0,2%, що було в 1,5 рази нижче норми (P<0,01). ІП також був знижений в 2,1 рази відносно норми та складав 12,4±0,15% (P<0,001) (рис.1).

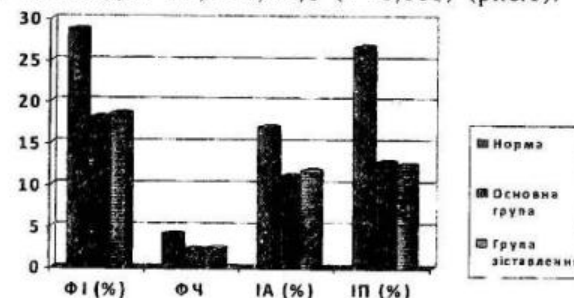


Рис. 1. Показники ФАМ у хворих ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування.

Отже, у хворих ПШ з ТР до нейролептиків обох груп мало місце суттєве пониження усіх фагоцитарних показників, особливо ІП. Таке суттєве зниження ІП у обстежених свідчить про недостатню ефективність механізмів фагоцитарної реакції МФС, тобто про незавершеність процесів фагоцитозу.

Після завершення лікування у пацієнтів основної групи, яка отримувала комбінацію імуномаксу та альфа-токоферолу (вітаміну Е), було виявлено чітко виражену позитивну динаміку показників МФС (табл.2).

Таблиця 2

Стан ФАМ у хворих ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=43)	
ФІ, %	28,6±0,8	27,3±0,7	23,0±0,9*	<0,05
ФЧ	4,0±0,16	3,7±0,25	3,2±0,15*	<0,05
ІА, %	16,9±0,6	16,0±0,3	14,1±0,3*	<0,05
ІП, %	26,5±0,9	25,5±0,26	21,3±0,25*	<0,05

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів із основної групи (які в комплексі лікування отримували додатково комбінацію імуно-

максу та альфа-токоферолу (вітаміну Е)) відмічалася практично повна нормалізація показників, які характеризують стан МФС. Так, ФІ виріс відносно вихідного рівня в 1,52 рази та складав $27,3 \pm 0,7\%$, ФЧ становило $3,7 \pm 0,25$, що практично відповідало нижній межі норми. Аналогічна тенденція відмічена і стосовно ІА та ІП, які на момент завершення лікування становили $16,0 \pm 0,3\%$ та $25,5 \pm 0,26\%$ відповідно.

Щодо пацієнтів, хворих ПШ з ТР до нейролептиків групи зіставлення, які отримували лише загальноприйнятту терапію, ФІ підвищився до $23,0 \pm 0,9\%$, 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 $3,2 \pm 0,15$, що однак було у середньому в 1,3 рази менше норми ($P < 0,05$). ІА у хворих ПШ з ТР до нейролептиків, які не отримували імуномаксу та альфа-токоферол (вітамін Е) (група зіставлення), підвищився до $14,1 \pm 0,3\%$, що все ж таки було менше норми у середньому теж в 1,3 рази ($P < 0,05$). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування складав $21,3 \pm 0,25\%$, що було нижче норми в 1,2 рази ($P < 0,05$) (рис.2).

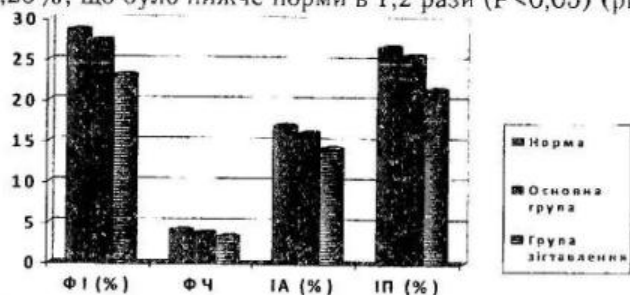


Рис.2. Показники ФАМ хворих ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного лікування.

Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації імуномаксу та альфа-токоферолу (вітаміну Е) до комплексу лікування хворих ПШ з ТР до нейролептиків сприяє нормалізації показників ФАМ. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати включення комбінації імуномаксу та альфа-токоферолу (вітаміну Е) в комплекс лікування хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

Висновки

1. У хворих ПШ з ТР до нейролептиків встановлені 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 макрофагально/моноцитарної ланки імунокомпетентних клітин.

2. Включення до лікувального комплексу хворим ПШ з ТР до нейролептиків комбінації імуномаксу та альфа-токоферолу (вітаміну Е) сприяло підвищенню усіх вивчених показників, які характеризують функціональний стан МФС.

3. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати включення комбінації імуномаксу та альфа-токоферолу в комплекс лікувальних засобів у хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

4. У подальшому буде доцільним вивчити вплив імуномаксу та альфа-токоферолу (вітаміну Е) на стан клітинного імунітету у хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

Література

1. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной шизофренией : автореф. дис. ... канд.мед.наук / 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. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.12.2006 р. Наказом МОЗ України № 834.
4. Кутько И.И. Иммунные нарушения при резистентных формах шизофрении и их коррекция / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Имунология та алергологія. - 2005. - №3. - С. 92-93.
5. Кутько И.И. Патогенетическое значение иммунных сдвигов и персистирующей вирусной инфекции у больных параноидной шизофренией / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Международный медицинский журнал. - 2004. - №4. - С. 34-38.
6. Кутько И.И. Иммунометаболическая концепция па-

тогенеза терапевтической резистентности у больных шизофренией / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 1998. - Вып. 1 (15). - С. 41-58.

7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - Киев: Морин, 2002. - 160 с.

8. Недува А.А. Типология резистентных к терапии состояний у больных шизофренией / А.А. Недува // Журнал неврологии и психиатрии. - 1986. - № 3. - С. 424-428.

9. 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.

10. Рачкаускас Г.С. Параноїдна шизофренія. Клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі / Г.С. Рачкаускас - Харків; Луганськ: Елтон, 2004. - 432 с.

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

12. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27-29.

13. Тищенко А.Л. "Иммуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 11 (27). - С. 1526-1527.

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

15. 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., Пересадин М.А. Динаміка показників системи фагоцитуючих макрофагів у хворих параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейролептиків при введенні імуномаксу та альфа-токоферолу.

Обстежено 88 хворих параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейролептиків. Були встановлені суттєві порушення з боку імунологічних показників, що характеризують стан макрофагальної фагоцитуючої системи, а саме зниження показників фагоцитарної активності моноцитів, що свідчило про незавершеність процесів фагоцитозу. Включення в комплекс лікування хворих комбінації імуномаксу та альфа-токоферолу сприяло підвищенню показників, які характеризують функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, фагоцитарна активність моноцитів, імуномакс, альфа-токоферол, терапевтична резистентність.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадин М.А. Динаміка показателів системи фагоцитуючих макрофагів у больних параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейролептиків при введенні імуномаксу та альфа-токоферолу.

Обследовано 88 больних параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейролептиків. Були установлені суттєві порушення со стороны иммунологических показателей, характеризующих состояние макрофагальной фагоцитирующей системы, а именно снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов, что свидетельствует о незавершенности процессов фагоцитоза. Включение в лечебный комплекс больных комбинации иммуномакса и альфа-токоферола оказывало содействие повышению показателей, которые характеризуют функциональное состояние макрофагальной фагоцитирующей системы.

Ключевые слова: параноїдна шизофренія, фагоцитарна активність моноцитів, імуномакс, альфа-токоферол, терапевтична резистентність.

Summary

Rachkauskas G. S, Frolov V.M, Kutko I.I., Peresadin N.A. Dynamics of indicators of macrophagal phagocytes system at patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics at application of immunomax and alpha-tocopherol.

It is surveyed by 88 patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics. We had been established essential disturbances from the immunologic indicators characterising a condition macrophagal englobing system, namely depression of indicators of phagocytic activity of monocytes that testifies to incompleteness of processes of a phagocytosis. Including in a medical complex of patients a combination of immunomax and alpha-tocopherol (vitamin E) assisted rising of indicators which characterise a functional condition macrophagal phagocytes system.

Keywords: paranoid schizophrenia, phagocytic activity of monocytes, immunomax, alpha-tocopherol, therapeutic resistance.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є. Казакова