

УДК 616.895.8:085-036.81

*І. І. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас***КЛІТИННІ ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З НАЯВНІСТЮ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ**

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, Луганський державний медичний університет, Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Ключові слова: параноїдна шизофренія, клітинний імунітет, терапевтична резистентність, нейролептики

У сучасних умовах значна частина хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) – від 30 до 50% від загальної кількості хворих з даним діагнозом, з'являє терапевтичну резистентність (ТР) до психотропних препаратів [1, 6, 7]. Тому проблема ТР є однією з самих актуальних для клінічної психіатрії. Для розробки патогенетично обґрунтованих, раціональних методів подолання ТР у хворих на ПШ потрібно детально вивчити особливості патогенезу даного патологічного стану. За емпіричними даними відомо, що деякі імуноактивні препарати, зокрема ти-

малін, при курсовому введенні сприяє подоланню ТР у хворих на шизофренію і тому покращує результати лікування хворих за допомогою психотропних препаратів [2, 3]. Тому ми вважали доцільним і перспективним вивчити стан імунної системи у хворих на ПШ з наявністю ТР. Оскільки тималін здійснює фармакологічну дію в першу чергу на клітинну ланку імунної відповіді, було цілком важливим та перспективним поперед усього вивчити стан клітинного імунітету у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

**Матеріали і методи досліджень**

Під нашим наглядом знаходилося 108 хворих на ПШ (39, тобто 36,1% з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу захворювання та 69, тобто 63,9% осіб з нападаподібним-прогресивним варіантом хвороби). Чоловіків серед обстежених хворих було 48 (44,4%), жінок – 60 (55,6%). Усі хворі в залежності від чутливості до психотропних препаратів за даними анамнезу були розподілені на дві групи – першу (46 осіб) з наявністю ТР та другу (62 особи) з відсутністю ТР. Стан ТР був діагностований з урахуванням загальноприйнятого комплексу ознак, головним з яких було відсутність клінічного ефекту при проведенні не менш як протягом місяця раціональної терапії нейролептиками, підібраними у адекватних дозах відповідно до клінічного варіанту та тяжкості перебігу захворювання на ПШ [5]. При цьому обов'язково урахували також реальні можливості максимальної курабельності хворого у залежності від конкретного клініко-патогенетичного варіанту перебігу у нього ПШ.

При клінічному обстеженні хворих, що були під наглядом, відносно до головного (провідного) психопатологічного синдрому встановлено, що в більшості обстежених відмічалися параної-

дний синдром з явищами психічного автоматизму (34 хворих; 31,5%) або параноїдний маревний синдром (25 хворих; 23,1%). Сумарно ці патологічні стани склали 54,6%; вони відмічені в 59 осіб, що були під наглядом з діагнозом ПШ. Парафренічний синдром виявлений в 10 хворих (9,26%), шизоафективний симптомокомплекс – в 16 пацієнтів (14,8%), синдром вербального галюцинозу – в 10 хворих (9,25%), сенесто-іпохондричний синдром – у 8 (7,4%), гебефренічний синдром – у 5 (4,69%).

Усім хворим, що були під наглядом, поряд з загальноприйнятим клінічним і лабораторним обстеженням проводилося також дослідження клітинних показників імунітету. При цьому використовували цитотоксичний тест [11] та моноклональні антитіла (МКАТ) класів CD3+ (до загальної популяції Т-лімфоцитів) CD4+ (до субпопуляції Т-хелперів/індукторів), CD8+ (до субпопуляції Т-супресорів/кілерів) та CD22+ (до загальної популяції В-лімфоцитів). У роботі використовували комерційні МКАТ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA), що були адаптовані для використання у цитотоксичному тесті. Функціональний стан Т-клітин оцінювали за допомогою реакцій бласттрансформації лімфоцитів

(РБТЛ) при її постановці мікрометодом [4] та з оцінкою результатів реакції за морфологічними даними. В якості мітогену при постановці РБТЛ використовували ФГА. Про функціональний стан Т-клітин судили також виходячи із співвідношення між Т-хелперами/індукторами (CD4+) та Т-супресорами/кілерами (CD8+), тобто імунорегляторного індексу CD4+/CD8+ (Th/Ts), що віддзеркалює співвідношення між хелперною та супресорною субпопуляціями Т-лімфоцитів.

Обстеження проводили при вступі хворого до психіатричного стаціонару та після завершення курсу лікування нейролептиками протягом міся-

цю. Отриманий цифровий матеріал обробляли математично за допомогою програм Statistica-3, що розрахована на аналіз імунологічної інформації з підрахуванням середніх значень (M, m, y) та їхньої помилки і коефіцієнту t Стьюдента [8]. Обробку результатів обстеження хворих на ПШ здійснювали на персональній ЕОМ „Pentium”, порівнювали між собою результати імунологічних досліджень в обох групах хворих на ПШ – з наявністю та відсутністю ТР до нейролептиків як до початку лікування (вихідний рівень), так і після завершення місячного курсу лікування психотропними препаратами.

### Отримані дані та їхній аналіз

При аналізі результатів імунологічного обстеження хворих на ПШ, що були під наглядом, було встановлено наявність суттєвих розбіжностей між імунологічними показниками у хворих першої та другої груп хворих на ПШ, тобто в осіб з наявністю і відсутністю ТР (табл. 1). Дійсно, в першій групі кількість CD3+-лімфоцитів (загальна популяція Т-клітин) складала у відносному вираженні (40,2±0,6)%, що було в середньому на 22,1% нижче аналогічного показника в другій групі (P<0,05), та в той же час в 1,72 рази вище, ніж рівень CD3+-клітин у

нормі (P<0,001). Абсолютна кількість CD3+-клітин у хворих на ПШ першої групи до початку лікування складала (0,64±0,01) Г/л, що було у середньому в 2,03 рази нижче відповідного показника норми (P<0,001) та водночас в 1,27 рази (на 26,6%) нижче кількості CD3+-лімфоцитів у хворих другої групи (P<0,01). При цьому встановлено, що як відносна так і абсолютна кількість Т-клітин у обстежених хворих другої групи також вірогідно відрізняється від відповідних показників у 1,41 рази (P<0,001) та в 1,6 рази (P<0,001).

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету у хворих на ПШ з наявністю та відсутністю ТР до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на ПШ		P
		перша (n=46)	друга (n=62)	
CD3 <sup>+</sup> , % Г/л	69,2±1,5	40,2±0,6***	49,1±0,3***	<0,05
	1,3±0,03	0,64±0,01***	0,81±0,005***	<0,05
CD4 <sup>+</sup> , % Г/л	45,6±1,1	32,2±0,3***	36,8±0,25***	<0,05
	0,86±0,02	0,52±0,005***	0,61±0,004***	<0,05
CD8 <sup>+</sup> , % Г/л	22,7±0,6	20,5±0,5	21,8±0,4	>0,05
	0,43±0,01	0,33±0,01**	0,36±0,007*	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	1,57±0,02***	1,69±0,03**	=0,05
CD22 <sup>+</sup> , % Г/л	21,3±0,6	17,6±0,2*	18,2±0,3*	>0,05
	0,4±0,01	0,28±0,003**	0,3±0,005*	>0,05
РБТЛ, %	65,5±1,2	32,8±0,6***	38,4±0,45***	<0,001

Примітка: в таблицях 1 та 2 вірогідність різниці показників відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками у першій та другій групах.

Отже, Т-лімфопенія була чітко виражена у хворих на ПШ обох груп пацієнтів (як з наявністю, так і з відсутністю ТР), однак у хворих першої групи (з наявністю ТР) вона більш значна, ніж у другій, тобто у тих пацієнтів, у яких ТР була відсутня (P<0,01). Кількість CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) була також більш суттєво знижена у хворих першої

групи, у яких мала місце ТР до нейролептиків (дивись таблицю 1). Так, до початку введення психотропних препаратів відносна кількість CD4+-клітин в першій групі хворих складала (32,2±0,3)%, що було в середньому в 1,42 рази (на 41,6%) нижче норми (P<0,001) та водночас на 14,3% нижче також відповідного показника у хворих другої групи (P<0,05).

Абсолютна кількість CD4+-лімфоцитів, циркулюючих у периферійній крові хворих на ПШ з наявністю ТР (перша група обстежених), до початку лікування нейролептиками складала (0,52±0,005) Г/л, що було в 1,65 разів нижче норми (P<0,001), та водночас на 17,3% нижче відповідного показника у хворих другої групи (P<0,05).

Відносний рівень CD8+-лімфоцитів (Т-супресорів/кілерів) у хворих на ПШ першої групи відповідав нижчій межі норми (P>0,05), другій групі – був повністю в межах норми (P>0,05) при відсутності вірогідної різниці між цими групами по даній ознаці (P>0,05). В той же час абсолютна кількість CD8+-клітин у хворих на ПШ першої групи була в середньому на 3,3% нижче показника норми (P<0,01). Абсолютна кількість CD8+-клітин в периферійній крові хворих на ПШ другої групи складала в середньому (0,36±0,007) Г/л та була на 19,4% нижче показника норми (P<0,05). Однак суттєвої різниці рівнем, CD8+-лімфоцитів у хворих першої та другої груп виявлено не було (P>0,05).

Імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який віддзеркалює співвідношення клітин з хелперною і супресорною активністю, був у хворих на ПШ першої групи знижений в 1,27 рази (на 27,4%) відносно фізіологічної норми (P<0,001). У другій групі хворих на ПШ цей показник до початку лікування нейролептиками складав 1,69±0,03, що було на 18,3% нижче норми (P<0,01), та одночасно на 7,64% нижче відповідного коефіцієнту у хворих першої групи (P=0,05).

Відносна кількість В-лімфоцитів (CD22+) в обох обстежених групах хворих на ПШ була помірно знижена – відповідно на 21,0% відносно норми в першій групі (P<0,05) та на 17,0% в другій групі (P<0,05). У той же час відносна кількість В-клітин (CD22+) між першою і другою групами не мало вірогідної різниці (P>0,05). Абсолютна

кількість лімфоцитів з фенотипом CD22+ (тобто В-клітин) у хворих на ПШ першої групи була знижена в середньому в 1,43 рази (на 42,9%) відносно показника норми (P<0,01) у хворих другої групи – на 33,3% (в 1,33 рази) відносно норми. В той же час абсолютна кількість В-клітин у хворих першої групи була лише на 7,1% нижче, ніж у пацієнтів другої групи обстежених (P>0,05).

Показник РБТЛ з ФГА до початку лікування нейролептиками у хворих на ПШ першої групи складав (32,8±0,6)%, тобто був у середньому в 2 рази нижче норми (P<0,001). У другій групі цей показник складав в цей період обстеження (38,4±0,45)%, тобто був в 1,71 рази нижче норми (P<0,001), та водночас вірогідно перевищував аналогічний показник у хворих першої групи (в середньому на 17,1%; P<0,05). Суттєве зниження показника РБТЛ з ФГА свідчило про пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на ПШ, особливо у пацієнтів з наявністю ТР, які склали першу групу обстежених.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що у хворих на ПШ при наявності ТР до нейролептиків мають місце суттєві зсуви імунологічних показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету. Вони характеризуються наявністю Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів із зниженням як Т-хелперів/індукторів (CD4+) так і Т-супресорів/кілерів (CD8+) та зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що віддзеркалює співвідношення Th/Ts. Було помірно знижено також число В-клітин (CD22+) та суттєво пригнічена функціональна активність Т-лімфоцитів, яка вивчалася за допомогою РБТЛ з ФГА. У хворих на ПШ з відсутністю ТР вказані зсуви імунологічних показників були в більшості випадків суттєво менш виражені, ніж у хворих на ПШ з наявністю ТР, як це видно з таблиці 1.

Таблиця 2

**Показники клітинного імунітету у хворих на ПШ з наявністю та відсутністю ТР після завершення лікування нейролептиками (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на ПШ		P
		перша (n=46)	друга (n=62)	
CD3+, % Г/л	69,2±1,5	43,2±1,6***	56,4±1,2**	<0,05
	1,3±0,03	0,72±0,03***	0,96±0,02**	<0,05
CD4+, % Г/л	45,6±1,1	33,4±0,25***	39,9±0,3*	<0,05
	0,86±0,02	0,55±0,004***	0,68±0,005*	<0,05
CD8+, % Г/л	22,7±0,6	18,9±0,8	20,9±0,9	>0,05
	0,43±0,01	0,31±0,013**	0,36±0,015*	=0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	1,77±0,03**	1,9±0,03*	=0,05
CD22+, % Г/л	21,3±0,6	18,1±0,5*	19,5±0,6	>0,05
	0,4±0,01	0,3±0,01**	0,33±0,01*	>0,05
РБТЛ, %	65,5±1,2	36,5±0,8***	48,2±0,6***	<0,001

При повторному вивченні показників клітинного імунітету після завершення місячного курсу лікування психотропними препаратами було встановлено, що їхня динаміка суттєво різнилась у першій та другій групах (табл. 2).

В більшості випадків у першій групі зміни імунологічних показників лише незначні, тоді як у другій групі відмічається більш виражена їхня позитивна динаміка. Так, рівень CD3+-лімфоцитів у першій групі до моменту завершення місячного курсу лікування нейролептиками збільшився у відносному плані на 8,96% ( $P>0,05$ ), в абсолютному – на 12,5% ( $P>0,05$ ). У той же час у другій групі за цей період кількість CD3+-клітин у відносному відношенні зросла в середньому на 14,9% ( $P=0,05$ ) та в абсолютному відношенні – на 18,5% ( $P<0,05$ ). Рівень CD4+-лімфоцитів збільшився у відносному плані в першій групі на 3,73% відносно вихідного рівня ( $P>0,05$ ), в другій групі – на 8,42% ( $P=0,05$ ). Абсолютний вміст у периферійній крові CD4+-лімфоцитів за період лікування нейролептиками збільшився у першій групі – на 11,5% ( $P=0,05$ ). Виходячи з цього можна вважати, що як загальна кількість Т-клітин, так і субпопуляція Т-хелперів/індукторів (CD4+) в обстежених хворих на ПШ першої групи (з наявністю ТР) в ході місячного курсу лікування нейролептиками практично не зазнає позитивної динаміки, тоді як у другій групі обстежених хворих на ПШ (з відсутністю ТР) під впливом лікування нейролептиками виникає чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників відносно як вихідних даних, так і аналогічних показників у хворих першої групи.

Відносно кількості CD8+-лімфоцитів (Т-супресорів/кілерів), то у хворих першої групи відмічалася навіть деяка тенденція до зниження даного показника відносно вихідного рівня, хоча статистично недостовірна (відносний рівень – на 8,46% від вихідного, абсолютний – на 6,45%;  $P<0,05$ ). При цьому абсолютна кількість CD8+-клітин у хворих першої групи на момент завершення місячного курсу лікування нейролептиками у пацієнтів була вірогідно нижче норми (в середньому в 1,4 рази;  $P<0,01$ ). У другій групі не відмічено в ході лікування нейролептиками яких-небудь змін кількості CD8+-лімфоцитів. На момент завершення місячного курсу лікування їхній абсолютний рівень у крові складав  $(0,36\pm 0,015)$  Г/л, що було в 1,2 рази (на 19,4%) нижче норми ( $P<0,05$ ), та одночасно на 16,1% перевищувало аналогічний показник в обстежених хворих першої групи ( $P=0,05$ ).

Імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ (Th/Ts) у хворих першої групи в цей період обстеження складав  $1,77\pm 0,03$ , тобто підвищився на 12,7% відносно вихідного рівня даного показника ( $P=0,05$ ), та залишався одночасно на 13,0% нижче норми ( $P<0,01$ ). У другій групі імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ складав при повторному обстеженні  $1,9\pm 0,03$ , та був на 5,3% нижче норми ( $P=0,05$ ) і водночас на 7,3% вище аналогічного показника в першій групі ( $P=0,05$ ). Не встановлено суттєвої різниці між рівнем В-лімфоцитів (CD22+) в першій та другій групах хворих після завершення лікування нейролептиками ( $P>0,05$ ). В обох групах кількість В-клітин мала помірно виражену тенденцію до збільшення відносно вихідних даних: у відносному вимірі на 2,84% та 7,14% відповідно ( $P>0,05$ ), в абсолютному вимірі – 7,14% та 10,0% відповідно ( $P>0,05$ ). Отже, кількість В-клітин в обох групах в ході лікування нейролептиками збільшувалася недостовірно. Індивідуальний аналіз показав, що більш суттєве підвищення числа В-клітин мало місце лише при суттєво пригніченому вихідному рівні CD22+-лімфоцитів, що мало місце в окремих хворих на ПШ

Показник РБТЛ з ФГА в першій групі хворих на ПШ підвищився в ході лікування нейролептиками з  $(32,8\pm 0,6)\%$  до  $(36,5\pm 0,8)\%$ , тобто в середньому на 11,3% відносно вихідного рівня ( $P=0,05$ ). У другій групі хворих на ПШ було більш суттєве підвищення даного показника – з  $(38,4\pm 0,45)\%$  до  $(48,2\pm 0,6)\%$ , тобто в 1,26 рази (на 25,5%) при  $P<0,01$ . Однак і у хворих другої групи (з відсутністю ТР) після завершення курсу лікування нейролептиками протягом 1 місяця, зберігалася вірогідна різниця показника РБТЛ відносно норми ( $P<0,01$ ), при кратності розбіжностей, яка складала 1,36 рази (35,9%).

Таким чином, отримані дані є підставою для висновку, що в першій групі обстежених хворих на ПШ, до якої віднесені пацієнти з наявністю ТР, при проведенні місячного курсу лікування психотропними препаратами поряд з практичною відсутністю клінічного ефекту та збереженням психопатологічної симптоматики мало місце збереження значних зсувів вивчених імунологічних показників, що характеризують стан клітинної ланки імунної відповіді. Вони характеризувалися збереженням Т-лімфопенії, суттєвого зниження кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів), при меншому ступеню зниження кількості CD8+-клітин (Т-супресорів/кілерів), у зв'язку з чим імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+, що характеризує

хелперно/супресорне співвідношення, був знижений в більшості обстежених хворих. У першій групі хворих на ПШ зберігалося зменшеним також кількість В-клітин (CD22+). Показово, що показник РБТЛ з ФГА в хворих першої групи (з наявністю ТР) був після завершення курсу лікування нейролептиками знижений в середньому в 1,8 рази відносно норми ( $P < 0,001$ ), що свідчило про суттєве зниження функціональної активності Т-клітинної ланки імунної відповіді. При цьому даний показник водночас був у цей період обстеження суттєво нижче рівня РБТЛ у хворих другої групи ( $P < 0,01$ ), що свідчить про збереження у хворих на ПШ з наявністю ТР як кількісного дефіциту, так і зниження функціональної активності Т-клітин.

Нами також використовувався метод градацій для оцінки розбіжностей між окремими імунно-

логічними показниками, що були вивчені, в першій і другій групах, а також до лікування нейролептиками та після завершення місячного курсу введення психотропних препаратів. Дані градацій кількості Т-клітин (CD3+) в обстежених хворих представлені в таблиці 3. З цієї таблиці видно, що кількість CD3+-лімфоцитів у хворих першої групи мала лика тенденцію к підвищенню в ході лікування нейролептиками. Дійсно, до початку лікування у першій групі 97,83% значень рівня CD3+-лімфоцитів відноситься до градацій 0,6-0,7Г/л, тоді як після завершення лікування 45,7% значень кількості CD3+-лімфоцитів у першій групі відносяться до градацій 0,71-0,9 Г/л. Однак в цілому вірогідних розбіжностей між градаціями рівня CD3+ до початку лікування нейролептиками та після його завершення у першій групі хворих не встановлено ( $P > 0,1$ ).

Таблиця 3

**Градації кількості CD3+-лімфоцитів (Т-клітин) в обстежених хворих на ПШ з наявністю або відсутністю ТР**

Градації кількості CD3 <sup>+</sup> -лімфоцитів (Г/л)	Групи обстежених хворих на ПШ			
	перша (n=46)		друга (n=62)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
0,6-0,7	$\frac{45}{97,83}$	$\frac{25}{54,3}$	$\frac{2}{3,22}$	0
0,71-0,8	$\frac{1}{2,17}$	$\frac{20}{43,5}$	$\frac{26}{41,95}$	0
0,81-0,9	0	$\frac{1}{2,2}$	$\frac{32}{51,61}$	$\frac{16}{25,81}$
0,91-1,0	0	0	$\frac{2}{3,22}$	$\frac{33}{53,23}$
1,01-1,1	0	0	0	$\frac{13}{20,96}$

Примітка: в табл. 3-5 в чисельнику – абсолютна кількість хворих, в знаменнику – відносна кількість (у %) від загального числа хворих в даній групі.

У той же час мають місце розбіжності між градаціями рівня CD3+-клітин у хворих першої і другої груп. До початку лікування психотропними препаратами вихідний рівень градацій кількості CD3+-лімфоцитів у периферичній крові хворих на ПШ в 97,83 % випадків у першій групі був у межах градації 0,6 Г/л-0,7 Г/л, тоді як до цієї градації відносилися лише 3,22 % значень кількості CD3+-клітин у хворих другої групи, а 96,78 % значень лежало в межах градацій 0,71 Г/л-1,0 Г/л (табл. 3). Отже, розбіжності кількості CD3+-лімфоцитів у першій і другої групах хворих на ПШ до початку лікування (вихідні дані) були статистично значущі ( $P < 0,05$ ). Аналогічна картина відмічена у цих групах хворих на ПШ і на момент завершення лікування нейролептиками.

Дійсно, 97,8% значень рівня CD3+-лімфоцитів у хворих першої групи після завершення лікування віднесень до градацій від 0,6 Г/л до 0,8 Г/л, тоді як лише 2,2 % значень рівня CD3+-клітин відносяться до градацій 0,81 Г/л-0,9 Г/л, де вони співпадають зі значеннями градацій, спільним з другою групою. Градації кількості CD3+-лімфоцитів у хворих на ПШ другої групи після завершення лікування нейролептиками складають від 0,81 Г/л до 1,1 Г/л, тоді лише 2,2% хворих з першої групи після завершення курсу лікування нейролептиками протягом 1 місяця мають співпадаючі значення кількості CD3+-лімфоцитів (в межах градації 0,81 Г/л-0,9 Г/л) при  $P < 0,05$ .

При аналізі градацій кількості CD4+-лімфоцитів в крові хворих на ПШ було встановлено,

чи є чітка різниця між показниками першої та другої груп як до початку лікування нейролеп-

тиками, так і після завершення місячного курсу вживання психотропних препаратів (табл. 4).

Таблиця 4

**Градації кількості CD4+-лімфоцитів (Т-хелпери/індуктори) в обстежених хворих на ПШ з наявністю або відсутністю ТР**

Градації кількості CD4+-лімфоцитів (Г/л)	Групи обстежених хворих на ПШ			
	перша (n=46)		друга (n=62)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
0,45-0,5	$\frac{15}{32,61}$	$\frac{3}{6,52}$	0	0
0,51-0,55	$\frac{29}{63,04}$	$\frac{22}{47,83}$	0	0
0,56-0,6	$\frac{2}{4,35}$	$\frac{20}{43,48}$	$\frac{25}{40,32}$	0
0,61-0,65	0	$\frac{1}{2,17}$	$\frac{36}{58,06}$	$\frac{1}{1,62}$
0,66-0,7	0	0	$\frac{1}{1,62}$	$\frac{38}{61,29}$
0,71-0,75	0	0	0	$\frac{14}{22,58}$
0,76-0,8	0	0	0	$\frac{9}{14,51}$

Дійсно, вихідні дані (до початку введення пацієнтам нейролептиків в більшості обстежених хворих на ПШ з першої групи (95,65%) характеризуються межами градацій від 0,45Г/л до 0,55Г/л, в той час як усі значення градацій даного показника у хворих другої групи знаходяться в межах 0,56 Г/л-0,7 Г/л (P<0,05). Після завершення курсу лікування нейролептиками протягом 1 місяця, градацій кількості CD4+-лімфоцитів у першій групі майже не зменшилися і складають в той час від 0,45 Г/л до 0,6 Г/л : в межі цих градацій входили 97,83% усіх значень кількості CD4+-лімфоцитів в обстежених хворих першої групи на момент завершення курсу лікування нейролептиками. Таким чином, не було встановлено вірогідної динаміки даного показника у хворих на ПШ першої групи, до якої відносилися пацієнти з наявністю ТР до психотропних препаратів.

У другій групі хворих на ПШ (з відсутністю ТР) після завершення курсу лікування нейролептиками встановлено вірогідне підвищення градацій кількості CD4+-лімфоцитів периферичної крові. До початку проведення лікування 98,38% всіх значень кількості CD4+-клітин були у хворих другої групи в межах градацій від 0,56 Г/л до 0,65 Г/л. Після завершення курсу лікування нейролептиками 98,38% усіх значень даного показника була в межах градацій його від 0,66 Г/л до 0,8 Г/л. Таким чином, після завершення лікування нейролептиками у хворих другої групи відмічено суттєве підвищення градацій

кількості CD4+-лімфоцитів в периферійній крові хворих, а збіг показників мав місце лише у 2 хворих (3,24%) при P<0,05. Отже, використання методу градацій дозволило відмітити наявність вірогідних розбіжностей показників рівня CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) у крові хворих на ПШ першої і другої груп, а також у пацієнтів другої групи (з відсутністю ТР до нейролептиків) до та після проведення терапії нейролептиками.

Однак найбільш значущі розбіжності були встановлені нами відносно показника РБТЛ з ФГА (табл. 5). З цієї таблиці видно, що як в першій, так і особливо в другій групі показники РБТЛ до початку лікування (вихідні) та після його завершення відрізняються. Дійсно, в першій групі хворих на ПШ до початку лікування усі значення РБТЛ залишаються в межах градацій від 30,0% до 34,0%, тоді як після завершення місячного курсу лікування нейролептиками 97,83% усіх значень показника РБТЛ відносяться до градацій 34,1% до 38,0% (P<0,05). Ще більша різниця має місце у хворих на ПШ другої групи між показниками РБТЛ до початку лікування та після його завершення.

Так, до початку введення нейролептиків, в другій групі хворих на ПШ усі значення показника РБТЛ уміщуються в межах градацій від 35,1% до 41,0%, тоді як після завершення курсу лікування нейролептиками вони укладаються в межі градацій від 46,0% до 49,9% (P<0,001).

## Градації показника РБТЛ в обстежених хворих на ПШ з наявністю або відсутністю ТР

Градації показника РБТЛ з ФГА (%)	Групи обстежених хворих на ПШ			
	перша (n=46)		друга (n=62)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
30,0-31,0	$\frac{2}{4,35}$	0	0	0
31,1-32,0	$\frac{10}{21,74}$	0	0	0
32,1-33,0	$\frac{29}{63,04}$	0	0	0
33,1-34,0	$\frac{5}{10,87}$	$\frac{1}{2,17}$	0	0
34,1-35,0	0	$\frac{3}{6,52}$	0	0
35,1-36,0	0	$\frac{10}{21,74}$	$\frac{1}{1,61}$	0
36,1-37,0	0	$\frac{27}{58,7}$	$\frac{2}{3,23}$	0
37,1-38,0	0	$\frac{5}{10,87}$	$\frac{10}{16,12}$	0
38,1-39,0	0	0	$\frac{41}{66,13}$	0
39,1-40,0	0	0	$\frac{6}{9,68}$	0
40,1-41,0	0	0	$\frac{2}{3,23}$	0
41,1-45,9	0	0	0	0
46,0-46,9	0	0	0	$\frac{3}{4,84}$
47,0-47,9	0	0	0	$\frac{10}{16,12}$
48,0-48,9	0	0	0	$\frac{43}{69,36}$
49,0-49,9	0	0	0	$\frac{6}{9,68}$

Отже, проведення аналізу деяких вивчених імунологічних показників у хворих на ПШ методом градацій дозволило встановити, що мають місце суттєві розбіжності в кількості Т-лімфоцитів (CD3+) як між групами хворих з наявністю (перша) та відсутністю (друга) ТР, так і особливо динаміка даних показників під впливом проведеного лікування. В першій групі хворих на ПШ (з наявністю ТР) не встановлено статистично значущих розбіжностей між кількістю лімфоцитів з фенотипами CD3+ та CD4+ до початку проведення лікування нейролептиками та після завершення місячного курсу введення цих препаратів ( $P > 0,05$ ). У той же час при використанні метода градацій встановлена деяка позитивна динаміка показника РБТЛ з ФГА в цій групі хворих (табл. 5).

У другій групі хворих на ПШ, до якої відне-

сені хворі з відсутністю ТР, відмічена чітко виражена позитивна динаміка усіх вивчених показників клітинного імунітету, тобто при проведенні курсу лікування нейролептиками протягом 1 місяця в обстежених пацієнтів с діагнозом ПШ та відсутністю ТР, статистично вірогідно підвищується кількість CD3+ та CD4+-лімфоцитів, а також показник РБТЛ з ФГА, що дає підставу для лабораторного підтвердження позитивної динаміки імунологічних показників при лікуванні нейролептиками хворих на ПШ, в яких відсутня ТР. Слід, однак, відмітити, що навіть при наявності чітко вираженої позитивної динаміки і після завершення місячного курсу лікування нейролептиками, усі вивчені показники залишаються суттєво зниженими у порівнянні з аналогічними показниками норми, характерними для практично здорових осіб.

Тому можна вважати патогенетично обґрунтованим проведення у хворих на ПШ, особливо при наявності в них ТР, імунокорекції як метода подолання резистентності до психотропних засобів. Методи імунокорекції при цьому можуть бути як медикаментозними з використанням імуноактивних препаратів, наприклад гормонів ти-

муса та їхніх аналогів [10], так і немедикаментозні, з яких найбільшу увагу ми надаємо внутрішньосудинній лазеротерапії [9]. Можна вважати також перспективними випробування використання комбінацій медикаментозних і немедикаментозних засобів з метою імунокорекції у хворих на ПШ з наявністю ТР.

## Висновки

1. У хворих на ПШ виявлені суттєві зсуви імунологічних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету. Вони полягають в наявності Т-лімфопенії, дисбалансу субпуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+), та в меншому ступені Т-супресорів/кілерів (CD8+), тому імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ був переважно знижений в більшості обстежених. Відмічено також помірне зниження кількості В-клітин (CD22+) у периферійній крові та суттєве пригнічення показника РБТЛ з ФГА, що свідчить про зниження функціональної активності Т-клітинної ланки імунної відповіді.

2. Встановлено, що у хворих на ПШ з наявністю ТР вказані зсуви імунологічних показників більш значущі, ніж у пацієнтів з відсутністю ТР, причому протягом місячного курсу лікування нейролептиками поряд з відсутністю позитивної динаміки клінічних показників та збереженням вторинного імунодефіцитного стану, у хворих з наявністю ТР до нейролептиків практично на вихідному зниженому рівні зберігається кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ (Т-хелперів/індукторів). Деяке виключення має лише показник РБТЛ, який помірно підвищується протягом місячного лікування нейролептиками відносно вихідних показників ( $P < 0,05$ ), однак в той же час залишається в 1,8 рази нижче відповідного показника норми ( $P < 0,001$ ).

3. У групі хворих на ПШ, яка характеризується відсутністю ТР, під впливом лікування нейролептиками відмічається чітко виражена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, а саме зменшується ступень Т-лімфопенії, підвищується кількість циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+), та водночас і Т-супресорів/кілерів (CD8+) відносно їхнього вихідного зниженого рівня, збільшується імунорегуляторний індекс CD4/CD8 та показник РБТЛ з ФГА. Показово, що

більшість вивчених імунологічних показників суттєво перевищує як вихідний рівень, так і рівень аналогічних показників у хворих першої групи, яка має ТР до нейролептиків. Однак у той же час більшість вивчених імунологічних показників і на момент завершення місячного курсу лікування нейролептиками залишається в другій групі (з відсутністю ТР) вірогідно нижче норми, хоча і більш аналогічних показників у першій групі (з наявністю ТР).

4. Отримані дані дозволяють вважати, що наявність вторинного імунодефіциту стосовно клітинної ланки імунітету є характерною ознакою ТР форм шизофренії, а відсутність позитивної динаміки більшості вивчених імунологічних показників поряд з відсутністю ефекту лікування, яке проводиться, у клінічному плані – питомою рисою саме наявності резистентності до психотропних препаратів.

5. Отже, дані, які були отримані нами при імунологічному обстеженні хворих на ПШ дозволяють вважати суттєвою патогенетичною рисою пацієнтів з наявністю ТР формування в них вторинного імунодефіцитного стану. Оскільки лікування лише нейролептиками не забезпечує позитивного клінічного ефекту у хворих на ПШ з ТР та одночасно не впливає позитивно на більшість імунологічних показників, що були нами вивчені, можна вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним використанням в лікувальному комплексі у хворих на ПШ з наявністю ТР препаратів з імуноактивною дією. Можливо, використання імуноактивних препаратів буде сприяти не тільки покращенню показників клінічного імунітету і відновленню імунологічного гомеостазу, але і подоланню ТР. У цьому плані було б доцільним провести подальші дослідження, які б стосувалися проблеми подолання ТР у хворих на ПШ шляхом додаткового призначення пацієнтам з такою патологією імуноактивних засобів (як медикаментозних, так і немедикаментозних).



*И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас*

## **КЛЕТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С НАЛИЧИЕМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НЕЙРОЛЕПТИКАМ**

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Луганский государственный медицинский университет

У больных ПШ выявлены существенные сдвиги иммунологических показателей, а именно наличие Т-лимфопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества Т-хелперов/индукторов, понижение показателя РБТЛ с ФГА, что свидетельствует о снижении функциональной активности Т-клеточного звена иммунного ответа. Установлено, что у больных ПШ с наличием ТР указанные сдвиги иммунологических показателей более значимы, чем у пациентов с отсутствием ТР. В группе больных ПШ, которая характеризуется отсутствием ТР, под воздействием лечения нейролептиками отмечается четко выраженная позитивная динамика выученных иммунологических показателей. Однако в то же время большинство изученных иммунологических показателей и на момент завершения месячного курса лечения нейролептиками остается достовернее ниже нормы. (Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2005. — № 1 (15). — С. 15-23)

*I. I. Kutko, V. M. Frolov, G. S. Rachkauskas*

## **CELLULAR INDEXES OF IMMUNITY AT PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH PRESENCE THERAPEUTIC RESISTANT TO NEYROLEPTIC**

Institute of neurology, psychiatry and narcology AMS of Ukraine, Lugansk state medical university

At the patients with PS the substantial changes of immunological indexes are exposed, namely the presence T-lymphopenia, disbalance of subpopulation composition of T-lymphocytes, is primary with the decline of the T-helper/inductor amount, lowering of the RBTL index with FGA, that testifies to the decline of functional activity of T-cellular link of immune answer. It is set that at the patients with PS with a presence the TR indicated changes of immunological indexes are more meaningful, than at patients with the TR absence. In the group of the patients with PS, which is characterized by the TR absence, under act of treatment of neuroleptic the expressly expressed positive dynamics of the trained immunological indexes is marked. However at the same time most trained immunological indexes and in the moment of completion of monthly course of treatment of neuroleptic remains more reliable below than norm. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2005. — № 1 (15). — P. 15-23)

### *Література*

1. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной шизофренией: Автореферат дис... канд. мед. наук. — М., 1985. — 18 с.  
2. Говорин Н.В., Ступина О.П. Применение пептида вилочковой железы тималина в комплексной терапии больных шизофренией с терапевтической резистентностью // Журн. невропат. и психиатр. — 1990. - № 3. — С. 100-103.  
3. Иммунодефицитные состояния // Под ред. В.С. Смирнова и И.С. Фрейдлин. — СПб: Фолиант, 2000. — 568 с.  
4. Киселева Е.П., Цвейбах А.С., Гольдман Е.И., Пигарева Н.В. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных // Иммунология. — 1985. - № 1. — С.76-78.  
5. Кутько И.И., Царицынский В.И., Бачериков А.Н., Павленко В.В. Нетрадиционные методы лечения эндогенных психозов. — Киев: Здоровье, 1992. — 140 с.  
6. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Иммунометаболическая концепция патогенеза терапевтической резистентности у больных шизофренией // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.-Київ:

Луганськ, 1998.-Вип. 1 (15).-С. 41-58.

7. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Патогенетическое значение иммунных сдвигов и персистирующей вирусной инфекции у больных параноидной шизофренией // Международный медицинский журнал. — 2004. - №4. — С. 34-38.

8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морин, 2000. — 320 с.

9. Рачкаускас Г.С. Влияние внутрисосудистой лазеротерапии и антиоксидантов на иммунологические и метаболические показатели у больных с резистентными формами шизофрении // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць — Київ; Луганськ.-1998.- Вип. 3(17).- С.256-259.

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

11. Фролов В.М., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаборат. дело.- 1989.- № 6.- С. 71-72.

Поступила в редакцию 16.09.2005