

УДК 616.894.8-085.24-07:578.832.1

*Г.С. Рачкаускас***СПІВВІДНОСЕННЯ КЛІНІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ НА ТЛІ ІМУНОТРОПНОГО ЛІКУВАННЯ**

Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Ключові слова : шизофренія параноїдна, патогенез, лікування, ентеросорбція, імунокорекція

Патогенез шизофренії вважається мультифакторіальним і вимагає міждисциплінарного підходу [1–3]. Клінічний досвід показує, що нерідко відсутність ефективності від проведеної терапії за допомогою традиційних методів при шизофренії, що розглядається як прояви лікувальної резистентності, сполучається зі збереженням виражених імунних порушень при даному захворюванні [4, 5]. В окремих роботах було встановлено, що в патогенезі шизофренії суттєве значення має порушення клітинних факторів імунітету, а саме розвиток Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, пригнічення функціональної активності Т-клітин за даними реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) [6 - 8]. Тому в патогенетичному плані доцільною є розробка способів лікування хво-

рих на шизофренію, що спрямовані на відновлення імунологічного гомеостазу та, зокрема, нормалізацію показників клітинної імунної відповіді.

В цьому плані увагу привертає можливість використання методу диференційованої імунокорекції, спрямованого на нормалізацію кількісних та функціональних показників клітинного імунітету, виходячи з попереднього вивчення чутливості імунокомпетентних клітин до тих чи інших імуноактивних препаратів [9, 10].

Метою дійсного дослідження було вивчення імунологічної та клінічної динаміки проявів параноїдної шизофренії під впливом диференційованої імунокорекції та ентеросорбції, як методів впливу на цю важливу ланку патогенезу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 2 групи хворих на параноїдну шизофренію: основна, що включала 199 осіб, які отримували лікування з призначенням додатково до загальноприйнятого курсу психотропних препаратів також диференційовану імунокорекцію та ентеросорбцію [11], і група зіставлення, що включала 341 особу, які лікувалися лише за допомогою загальноприйнятих препаратів.

Серед обстежених хворих пацієнти з безперервно-прогресивною параноїдною шизофренією (F20.00 відповідно до МКХ-10) склали 90 осіб, в тому числі 58 – в групі зіставлення і 32 – в основній групі. Хворих з нападаподібно-прогресивним варіантом перебігу параноїдної шизофренії (F20.01 відповідно до МКХ-10) було 226, в тому числі 136 – в групі зіставлення та 90

– в основній групі. Пацієнтів з шизоафективним розладом (що відзначається МКХ-10, як F20.02+03+F25) було 224, в тому числі 147 – в групі зіставлення та 77 – в основній групі. Обидві групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю, загальною тривалістю захворювання, частотою загострень патологічного процесу, характером загальноприйнятого лікування, що проводилося.

Поряд з основним – клініко психопатологічним - методом дослідження використовувалися імунологічні - стандартні методики розеткування, та облік РБТЛ.

Отримані дані обчислювали за допомогою персонального комп'ютера AMD Duron 900 та проводили статистичну обробку з використанням стандартних пакетів прикладних програм.

Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування у обстежених хворих на шизофренію встановлені суттєві зсуви імунологічних показників, а саме Т-лімфопенія

(зниження загальної кількості циркулюючих у периферійній крові Т-лімфоцитів, тобто популяції CD3+клітин), дисбаланс субпопуляційно-

го складу Т-лімфоцитів зі змінами співвідношення між основними субпопуляціями Т-клітин, а саме Т-хелперами (CD4+) та Т-супресорами (CD8+). Функціональна активність Т-клітин за даними РБТЛ була також знижена. Таким чином, у хворих на шизофренію

відмічалось суттєве пригнічення як кількісних, так і функціональних показників Т-клітинної ланки імунної відповіді. При цьому встановлено, що вираженість імунних порушень залежала від варіанту клінічного перебігу шизофренії (табл. 1).

Таблиця 1

Показники РБТЛ та клітинного імунітету у хворих з різними клінічними формами перебігу шизофренії

Імунологічний показник	Норма	Групи хворих на шизофренію (M±m):		
		F20.00	F20.01	F20.02+03+F25
CD3 ⁺ , %	70,5±1,67	40,4±0,48***	49,1±0,29***	53,8±0,62**
CD4 ⁺ , %	45,3±1,32	38,3±0,32*	32,2±0,20**	34,9±0,24**
CD8 ⁺ , %	22,1±0,77	19,5±0,20*	19,4±0,10*	19,8±0,15*
CD4/CD8	2,05±0,06	1,96±0,03	1,65±0,01**	1,76±0,02*
CD22 ⁺ , %	21,3±0,82	15,2±0,16*	15,8±0,07*	15,2±0,10*
РБТЛ спонт. %	8,90±0,58	5,1±0,10**	5,9±0,07*	7,0±0,09*
РБТЛ с ФГА, %	65,3±2,8	32,9±0,48**	39,6±0,17*	45,2±0,37*

Примітка: * - вірогідність різниці у порівнянні з практично здоровими при P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001

Максимальні зсуви вивчених імунологічних показників мали місце при безперервно-прогресивному варіанті перебігу шизофренії, мінімальні – при шизоафективному розладі. Так, при безперервно-прогресивному варіанті клінічного перебігу шизофренії середня кількість - клітин CD3+ (загальна популяція Т-лімфоцитів) була знижена в 1,75 разів відносно норми, CD4+ - клітин (Т - хелпери (індуктори)) в 1,18 разів, середня кількість CD8+ (Т - супресори) – в 1,13 разів, CD22+ - в 1,16 разів, коефіцієнт CD4+/CD8+ (імунорегуляторний індекс) вірогідно від норми не відрізнявся. При шубоподібно-прогресивному варіанті клінічного перебігу шизофренії середня кількість - клітин CD3+ була знижена в 1,42 разів відносно норми, CD4+ - клітин в 1,40 разів, середня кількість CD8+ - в 1,14 разів, CD22+ - в 1,17 разів, імунорегуляторний індекс CD4+/

CD8+ понизився в 1,24 разів відносно норми. При шизоафективному розладі кількість клітин CD3+ була знижена відносно норми в 1,3 разів, клітин CD4+ - в 1,30 разів, клітин CD8+ та клітин CD22+ в 1,12 та 1,15 разів відповідно, імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ був знижений в 1,17 разів відносно норми.

За обліком отриманих даних розроблені засоби використання методу диференційованої імунокорекції, спрямованого на нормалізацію кількісних та функціональних показників клітинного імунітету, виходячи з попереднього вивчення чутливості імунокомпетентних клітин до тих чи інших імуноактивних препаратів [12]. При цьому хворому вводять саме той імуноактивний препарат, до якого у нього встановлена максимальна чутливість імунокомпетентних клітин, зокрема Т-лімфоцитів, як провідного елемента клітинної ланки імунної відповіді.

Докладно здійснення пропонованого способу описано у попередніх роботах [13].

В результаті проведеного лікування одержані дані, представлені у наступній таблиці 2.

Таблиця 2

Показники РБТЛ та клітинного імунітету у хворих з різними варіантами перебігу параноїдної шизофренії, вивчені за допомогою методик МКАТ після завершення лікування з використанням ентеросорбції та імунокорекції

Показник %	Норма	Тип перебігу шизофренії	Основна група		Група зіставлення	
			Клінічне поліпшення	Особи без змін клініки	Клінічне поліпшення	Особи без змін клініки
CD3 ⁺	70,5 ±1,67	F20.00	49,6±0,56***	44,2±0,89***	47,9±0,73**	41,3±0,90***
		F20.01	61,0±0,32**	53,2±1,53***	53,9±0,33***	51,3±0,53***
		F20.02+03+F25	63,7±0,67**	56,3±1,66**	57,9±0,46**	53,4±0,95**
CD4 ⁺	45,3 ±1,32	F20.00	41,2±0,38*	39,7±0,47**	39,2±0,32*	37,4±0,51*
		F20.01	39,3±0,21**	33,4±0,87**	35,1±0,24**	31,3±0,17**
		F20.02+03+F25	40,8±0,26*	36,9±0,69**	40,4±0,28*	36,3±0,42*
CD8 ⁺	22,1 ±0,77	F20.00	20,5±0,22*	20,8±0,43*	22,6±0,17	18,7±0,26*
		F20.01	21,6±0,11	20,8±0,29*	20,2±0,12*	19,8±0,17*
		F20.02+03+F25	21,9±0,16	20,6±0,39*	21,7±0,12	20,8±0,20*
CD4/CD8	2,05 ±0,06	F20.00	2,01±0,03	1,91±0,05*	2,10±0,03	1,65±0,03*
		F20.01	1,82±0,01*	1,61±0,05**	1,74±0,02*	1,58±0,01*
		F20.02+03+F25	1,96±0,02	1,79±0,04*	1,94±0,02*	1,67±0,02*
CD22 ⁺	21,3 ±0,82	F20.00	17,0±0,17*	16,4±0,34*	16,2±0,16*	14,2±0,26*
		F20.01	19,0±0,08*	15,7±0,21*	18,9±0,08*	14,8±0,13*
		F20.02+03+F25	19,1±0,11*	16,1±0,31*	16,5±0,09*	15,8±0,20*
РБТЛ спонтанна	8,90 ±0,58	F20.00	7,04±0,12*	8,00±0,12*	6,89±0,13*	3,94±0,16**
		F20.01	7,30±0,08*	5,80±0,20*	7,09±0,08*	4,92±0,12**
		F20.02+03+F25	7,98±0,10*	7,00±0,19*	7,08±0,08*	6,50±0,17*
РБТЛ з ФГА	65,3 ±2,8	F20.00	42,26±0,56**	33,33±0,69**	40,4±0,46**	33,9±0,63**
		F20.01	46,64±0,19**	39,90±0,43**	41,9±0,23**	39,0±0,28**
		F20.02+03+F25	54,30±0,41**	44,36±0,83**	45,7±0,38**	44,0±0,62**

Примітка: * - вірогідність різниці у порівнянні з практично здоровими при P<0,05
** - P<0,01 *** - P<0,001

Клінічна ефективність використання пропонованого в дійсному дослідженні лікувального комплексу виявляється вже при зіставленні середніх термінів лікування хворих з різними варіантами перебігу шизофренії. З приведених у таблиці 3 даних випливає, що при відсутності достовірних розходжень у термінах лікування хворих з безпе-

речно-прогресивною і шубоподібно-прогресивною формами шизофренії звертає увагу помітне скорочення термінів лікування хворих із шизоафективним розладом. При цьому терміни лікування хворих останньої групи виявляються на 12,5 днів менше, ніж при використанні загальноприйнятної психофармакотерапії (P<0.05).

Таблиця 3

Середні терміни лікування хворих (у добах) на різні форми шизофренії в залежності від використання пропонованого лікування

Варіанти перебігу шизофренії	Основна група (n=199)	Група зіставлення (n=341)	Вірогідність різниці (Т-критерій)
F20.00	57.7 ± 5.6	55.9 ± 4.7	T=0.24
F20.01	64.8 ± 3.9	62.5 ± 3.1	T=0.47
F20.02+03+F25	45.3 ± 2.5	57.8 ± 2.5	T=3.54 P<0.05

У процесі лікувального використання імуноактивних препаратів і ентеросорбентів у хворих з різними формами перебігу параноїдної шизоф-

ренії виявилися розходження в необхідній для досягнення клінічного ефекту кількості психотропних засобів.

Таблиця 4

Розподіл кількостей середніх стандартних дозувань психотропних засобів

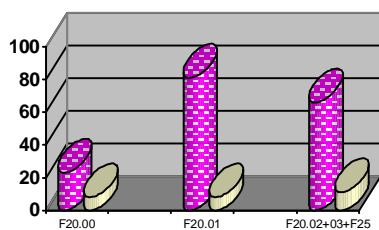
Тип перебігу	Група препаратів	Основна група	Група зіставлення	Вірогідність розходжень
F20.00	Нейролептики	30.3 ± 3.1	55.3 ± 3.7	T= 5.18 p<0.01
	Транквілізатори	18.2 ± 4.2	23.9 ± 4.3	T = 0.95 p>0.05
	Антидепресанти	1.7 ± 0.5	3.4 ± 0.6	T = 2.18 p<0.05
	Разом	50.3 ± 5.1	83.5 ± 5.4	T = 4.23 p<0.02
F20.01	Нейролептики	44,2 ± 5.2	24.9 ± 4.9	T =2.64 p<0.05
	Транквілізатори	1.5 ± 0.5	20.5 ± 3.4	T =5.42 p<0.01
	Антидепресанти	3.0 ± 1.1	12.1 ± 4.2	T =2.85 p<0.05
	Разом	48.7 ± 3.3	57.4 ± 3.9	T =2.06 p<0.05
F20.02 +03+F25	Нейролептики	18.8 ± 4.6	81.0 ± 6.4	T = 5.14 p<0.01
	Транквілізатори	16.0 ± 4.9	31.6 ± 5.1	T = 2.44 p<0.05
	Антидепресанти	5.8 ± 1.9	22.9 ± 3.7	T = 4.12 p<0.05
	Разом	40.7 ± 2.8	134.9 ± 18.7	T = 4.99 p<0.02

У таблиці 4 зіставлені кількості психотропних засобів, використаних при лікуванні хворих основної групи і групи зіставлення в середніх терапевтичних дозах, розрахованих у відповідності загальноприйнятими рекомендаціями (за М.Д.Машковським, 1998).

Аналіз даних, приведених у таблиці показує, що використання в комплексному лікуванні хворих на шизофренію імуноактивних засобів і ентеросорбентів дозволяє значно зменшити дозування багатьох психотропних препаратів у залежності від особливостей перебігу захворюван-

ня. Наприклад, пропоноване лікування хворих з безперервно–прогресивною шизофренією вимагає щодо менших доз як нейролептиків (у 1.8 рази), так і транквілізаторів (у 1.3 рази) і антидепресантів (у 2 рази). Лікування ж хворих із шубоподібно–прогресивним типом перебігу припускає деяке підвищення доз нейролептиків (у 1.7 рази) при різкому скороченні використання транквілізаторів (у 13.6 рази) і антидепресантів (у 4 рази), що в цілому порозумівається, очевидно, імунологічною неоднорідністю різних форм шизофренії.

Основна група (n=199)



Група зіставлення (n=341)

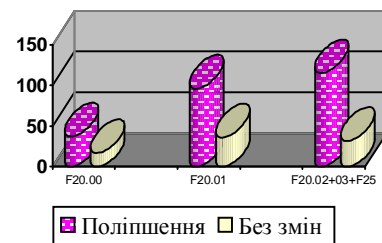


Рис. 1 Клінічні результати лікування досліджених хворих на параноїдну шизофренію (абсциса – групи хворих за типами перебігу, ордината – кількість хворих)

Особливо яскраво помітне зменшення використовуваних дозувань психотропних засобів

при лікуванні хворих із шизоафективним розладом (у 3.3. рази по всіх групах препаратів), при

якому, як було відзначено вище, помітно скорочуються і загальні терміни лікування.

Клінічний психопатологічний аналіз показує, що застосування пропонованого лікувального комплексу практично цілком виключає погіршення психічного стану хворих у процесі лікування в порівнянні з використанням традиційних схем (0% проти 20%, $p < 0.05$).

Частка хворих, у психічному статусі яких істотних змін не простежується, також вірогідно нижче за умови застосування імуноактивних препаратів і ентеросорбентів (25% проти 40%, $p < 0.05$). Особливо ж помітна різниця в кількості хворих, що пройшли курс лікування зі значним поліпшенням психічного стану (40% проти 12%, $p < 0.05$).

Висновки.

1. Дійсне дослідження, проведене на високо-репрезентативній і клінічно верифікованій вибірці хворих на шизофренію, показало наявність глибокого зв'язку клініко-патогенетичних механізмів, що визначають перебіг параноїдної шизофренії, з особливостями клітинного імунітету при цьому захворюванні і доцільність включення в терапевтичні схеми засобів, що впливають на імунні механізми.

2. Показово, що більш виражені зміни з боку

як клітинних, так і гуморальних показників імунітету відзначалися в осіб з вираженою клінічною і психопатологічною симптоматикою. Повторне імунологічне дослідження дозволяло констатувати той факт, що погіршення стану хворих, зв'язане з прогресуванням захворювання, у більшості випадків сполучилося з посиленням дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій і подальшою активацією імунокмплексних реакцій. Вищевказане необхідно враховувати при розробці програм лікування і прогнозування перебігу захворювання.

3. Клінічна ефективність застосування пропонованого лікувального комплексу виявляється як скороченням термінів лікування значної частини хворих, так і зниженням загально-необхідної для досягнення позитивного ефекту кількості психотропних препаратів, призначуваних хворим. Це з одного боку забезпечує зменшення матеріальних витрат, з іншого боку – створює передумови для профілактики побічних ефектів від дії нейролептиків і антидепресантів.

4. Таким чином, представляється доцільним подальше впровадження диференційованої імунокорекції та ентеросорбції, як патогенетичного методу у комплексному лікуванні параноїдної шизофренії.

Г.С. Рачкаускас

СООТНОШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ ИММУНОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Луганская областная клиническая психоневрологическая больница

С целью изучения иммунологической и клинической динамики проявлений параноидной шизофрении под влиянием дифференцированной иммунокоррекции и энтеросорбции как патогенетического метода лечения обследовано 2 группы больных параноидной шизофренией: основная, включавшая 199 пациентов, получавших лечение с назначением дополнительно к общепринятому курсу психотропных препаратов дифференцированной иммунокоррекции и энтеросорбции, и группа сравнения, включавшая 341 пациента, лечившегося лишь с помощью общепринятых препаратов. Наряду с основным – клинико-психопатологическим – методом исследования использовались иммунологические – стандартные методики розеткообразования и расчет РБТЛ. Исследование показало глубокую связь клинико-патогенетических механизмов, определяющих течение параноидной шизофрении, с особенностями клеточного иммунитета при этом заболевании и целесообразность включения в терапевтические схемы средств, влияющих на иммунные механизмы. (Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2004. — № 3 (13). — С.71-76)

G.S. Rachkauskas

RATIO OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FACTORS AT PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA ON BACKGROUND OF IMMUNOTROPIC TREATMENT

Lugansk regional clinical psychoneurological hospital

With the purpose of studying of immunological and clinical dynamics of paranoid schizophrenia under the influence of differential immunocorrection and entherosorbition as pathogenetic method of treatment was surveyed 2 groups of patients by paranoid schizophrenia: the basic, including 199 patients receiving treatment with assignment in addition to the standard rate of psychotropic preparations differential immunocorrection and entherosorbition, and the group of comparison including 341 patients, treated only with the help of the standard preparations. Alongside with the basic - clinic-psychopathological - a method of research were used immunological - standard techniques. Research has shown deep connection of the pathogenetic mechanisms determining current of paranoid schizophrenia, with features of cellular immunity at this disease and expediency of inclusion in therapeutic circuits of the means influencing immune mechanisms. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2004. — № 3 (13). — P.71-76)

Література

1. Орлова В.А. Клинико-генетические исследования шизофрении (современное состояние и перспективы развития) // Рос.психиатр.журн. –2003. - №1. - С.31-35.
2. Орлова В.А. Клинико-генетические подходы к оценке риска проявления шизофрении в семьях: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16 - М., 2000. – 372 с.
3. Anderson M. and Guy T. Deviators. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness // Adv in psych Treatment. -2001. – Vol.7. - P.170-180.
4. Голимбет В.Е. Щербатых Т.В., Абрамова З.И. и др. Полиморфизм гена-переносчика серотонина вотягощенных шизофренией семьях // Журн. неврол. и психиатр. им.С.С.Корсакови. –2001. – Т.10. - С.40-41.
5. Рачкаускас Г.С., Погребняк Л.Л., Могильный О.Й., Петруня А.М. Імунні та мікрогемодинамічні порушення у хворих на шизофренію та їх корекція // Укр. вісн. психоневрол. - 1996. - Т. 4. - Вип. 4(11). - С. 66-68.
6. Рачкаускас Г.С., Кутько И.И. Иммуные нарушения у больных с различными клиническими формами шизофрении // Проблемы клінічної та імунологічної генетики: Зб. наук. пр. - Київ; Луганськ, 1996. - С. 90-93.
7. Рачкаускас Г.С. Особенности изменений клеточного иммунитета при различных клинико-патогенетических вариантах течения шизофрении // Пробл. екологіч. та медичн. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. пр. – Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 6(45).- С. 95-108.
8. Рачкаускас Г.С. Особенности изменений клеточного иммунитета при различных клинико- патогенетических вариантах течения шизофрении // Український медичний альманах. - 2002. - Т.5, №5.- С.170-174.
9. Рачкаускас Г.С., Погребняк Л.Л., Пустовой Ю.Г. Детоксикационная терапия в общей программе лечебных мероприятий при злокачественном течении шизофрении // Арх. психиатр. - 1996. -№3. - С.18-21.
10. Рачкаускас Г.С. Влияние иммуноактивных препаратов и энтеросорбентов на психопатологические характеристики у больных шизофренией // Пробл. екологіч. та медичн. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. пр. – Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 4(43).- С.169-175.
11. Рачкаускас Г.С. Вплив імуноактивних препаратів на динаміку психометричних корелятив у хворих на шизофренію // Пробл. екологіч. та медичн. генетики і клініч. імунології: Зб. наук. пр. – Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 5(44).- С.133-142.

Поступила в редакцию 26.05.2004