

Н. О. Марута, д-р мед. наук, проф., зам. директора по НДР, зав. відд. неврозів та пограничних станів, головний психіатр України;

Г. С. Рачкаускас, д-р мед. наук, проф. психіатрії та медичної психології, Заслуж. лікар України;

В. М. Фролов, д-р мед. наук, проф., Заслуж. діяч науки та техніки України;

Є. В. Височин, лікар
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків)
ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Луганськ)

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ НУКЛЕІНАТОМ

Вивчений вплив сучасного імуноактивного препарату з антиоксидантною активністю нуклеїнат на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків. Було встановлено, що застосування нуклеїнату сприяє подоланню ТР у хворих на ПШ, а в патогенетичному плані забезпечує відновлення вивчених показників метаболічного гомеостазу.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, система антиоксидантного захисту, нуклеїнат, корекція.

На сучасному етапі розвитку психіатрії однією з найбільш розповсюджених патологій є шизофренія [14]. Ризик розвитку шизофренії складає 1 %, а захворюваність — 1 випадок на 1000 населення на рік; найвищим є ризик розвитку параноїдної шизофренії (ПШ) у віці 14—35 років, тобто в осіб шкільного та молодого працездатного віку, що й обумовлює значні соціальні та економічні проблеми для суспільства [4, 6].

Психофармакологічна терапія на протязі останніх 50 років зазнала значного прогресу, поліпшилася якість ремісії після перенесених епізодів ПШ, зменшилися прояви нейрокогнітивного дефіциту після прийому антипсихотичних засобів, покращилися показники соціальної адаптації. Однак при цьому дуже важливою є проблема терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків, що є характерною для 35—40 % хворих на ПШ, які госпіталізуються із загостреннями або рецидивами шизофренії до психіатричних стаціонарів [10, 11]. В теперішній час вже встановлено, що позитивний ефект у хворих на ПШ з метою подолання ТР до нейролептиків справляють імуноактивні препарати з багатфакторністю механізмів фармакологічної дії, особливо такі, що водночас мають антиоксидантну активність [5]. У цьому плані нашу увагу привернули сучасні препарати нуклеїнових кислот, та поперед усього, вітчизняний препарат з дріжджової РНК нуклеїнат, який справляє водночас імуномодулюючу, антиоксидантну, детоксикуючу та гепатозахисну дію [2, 3, 8]. Тому ми вважали за доцільне провести вивчення ефективності нуклеїнату у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків, у тому числі проаналізувати можливий вплив даного препарату на деякі біохімічні показники.

Робота здійснювалася відповідно до сумісного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України» та ДЗ «Луганський державний медичний університет» і становить фрагмент теми НДР «Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації хворих з даною патологією» (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою роботи було вивчення стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків при застосуванні сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату.

Під спостереженням перебували 74 хворих з клінічним діагнозом ПШ та констатованою в них ТР до нейролептиків. Наявність ТР встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв [6, 15]. Усього серед обстежених хворих на ПШ було 48 чоловіків (64,9 %) та 26 (35,1 %) жінок. Усі хворі, що перебували під спостереженням, були поділені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та клінічним варіантом ПШ. Пацієнти з основної групи (38 хворих) додатково до загальноприйнятої терапії отримували імуноактивний препарат з антиоксидантною активністю нуклеїнат по 0,5 г 3—4 рази на добу усередину протягом 30—40 днів поспіль, в залежності від досягнутого ефекту. Хворі, що склали групу зіставлення (36 пацієнтів), лікувалися лише за допомогою загальноприйнятих засобів [10].

Нуклеїнат — сучасний імуноактивний препарат, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [2]. Крім того, нуклеїнат має протизапальну (антифлогенну) активність і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [8]. Основою фармако-терапевтичних ефектів нуклеїнату є такі метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітохондріальної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтезної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах [3]. Внаслідок позитивної дії нуклеїнату на метаболічні процеси на клітинному та субклітинному рівні відмічається стабілізація біомембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції ендогенних інтерферонів та, внаслідок цього — стимулювання противірусного захисту; активація гіпофізарно-наднирковозалозної системи зі збільшенням продукції ендогенних глюкокортикоїдів [2, 3]. При застосуванні нуклеїнату в клінічних умовах встановлено його протиалергічна дія, корекція імунних порушень та водночас позитивний вплив на метаболічні процеси у головному мозку [2, 3]. Нуклеїнат зареєстрований в Україні як лікарський препарат (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р. [8].

Крім загальноприйнятого психопатологічного та клініко-лабораторного обстеження, усім хворим, що були під спостереженням, визначали активність ферментів системи АОЗ — супероксиддисмутази (СОД) [9] та каталази (КТ) [7], а також кінцевого продукту ліпопероксидації — малонового діальдегіду (МДА) [1]. Підраховували інтегральний індекс Ф як показник співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові [12]. Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (паке-ти ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). Під час аналізу впливу нуклеїнату на показники активності ферментів системи антиоксидантного захисту враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [13].

Клінічні спостереження показали, що в основній групі хворих на ПШ (яка отримувала додатково до психотропних препаратів нуклеїнат) позитивний ефект нерідко виявлявся вже через 1—2 тижні від початку введення препарату (на тлі лікування нейролептиками) і був чітко виражений до кінця 2-го або початку 3-го тижня з моменту призначення лікування. При цьому ефективність нуклеїнату була більш значною при наявності в хворих проявів апатичної депресії, адинамії, млявості, а також рудиментарної кататонічної симптоматики. Таким чином, найбільш рано виявлявся психостимулюючий ефект нуклеїнату. Показово, що введення нуклеїнату хворим на ПШ із вираженою астенизацією та депресивним станом забезпечувало поліпшення загального самопочуття пацієнтів, підвищувався їхній життєвий тонус, істотно

поліпшувався психоемоційний статус, зростав інтерес до оточуючого, вони починали цікавитися родичами, знайомими, значно розширювалося коло їхніх інтересів у повсякденному житті.

У низці випадків було відзначено, що лікування нуклеїнату на тлі прийому нейролептиків забезпечувало обрив проявів вербального галюцинозу. Відзначена також позитивна дія нуклеїнату на депресивно-параноїдну, кататонно-галюцинаторну та у трохи меншому ступені — сенесто-іпохондричну симптоматику в хворих на ПШ. Слід також зазначити, що при лікуванні нуклеїнату протягом 1 місяця і більш поступово формується клінічно виражений ефект у плані зменшення екстрапірамідних порушень у хворих з резистентною шизофренією, що дозволило нам у деяких випадках знизити дозування психотропних препаратів, що застосовувалися як холінолітики. Клінічний аналіз ефективності нуклеїнату показав, що в цілому в більшості випадків при наявності у хворих проявів депресії спочатку відзначався психостимулюючий ефект препарату і зменшувалася вираженість або навіть повністю ліквідувалися депресивні прояви, поступово зникали прояви нейролепсії, після чого через деякий проміжок часу (частіше 7—10 днів) також зменшувалися або повністю ліквідувалися продуктивні симптоми.

Під час біохімічного обстеження було встановлено, що в усіх хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків, що перебували під спостереженням, до початку лікувальних заходів мало місце вірогідне пригнічення активності ферментів системи АОЗ — КТ та СОД, у той час як рівень МДА був суттєво підвищеним, внаслідок чого знижувався індекс Ф, що свідчило про превалювання прооксидантних властивостей крові над антиоксидантними (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ферментної ланки системи АОЗ у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група (n = 38)	Група зіставлення (n = 36)	P
КТ, МО мг/Нб	392 ± 11,0	246 ± 10,0**	239 ± 9,7**	> 0,1
СОД, МО мг/Нб	29,5 ± 2,4	14,3 ± 2,0***	14,6 ± 2,2***	> 0,1
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	8,5 ± 0,1**	8,4 ± 0,15**	> 0,1
Індекс Ф	3614 ± 65,5	413,9 ± 18,6***	415,4 ± 18,8***	> 0,1

Примітка: в таблицях 1 та 2 ймовірність розбіжностей відносно показників норми * — при $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$, стовпчик P відображає вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення

У пацієнтів групи зіставлення до початку лікування активність КТ складала $239 \pm 9,7$ МО мг/Нб, що було в 1,6 рази менше норми ($P < 0,01$), в основній групі — $246 \pm 10,0$ МО мг/Нб, тобто даний показник був у середньому в 1,59 рази нижче за норму ($P < 0,01$). Щодо активності СОД, то у хворих основної групи, вона дорівнювала в середньому ($14,3 \pm 2,0$) МО мг/Нб, тобто була 2,06 рази нижче норми ($P < 0,001$); у хворих групи зіставлення цей показник складав в середньому ($14,6 \pm 2,2$) МО мг/Нб, що було нижче за нормальні значення в 2,02 рази ($P < 0,001$). Рівень МДА в осіб основної групи до початку лікування перевищував норму в середньому в 2,7 рази та складав в середньому ($8,5 \pm 0,1$), у групі зіставлення — в 2,6 рази та дорівнював ($8,4 \pm 0,15$) мкмоль/л. Індекс Ф, що відображає співвідношення прооксидантних та антиоксидантних потенцій крові, в осіб основної групи та хворих групи зіставлення був знижений відносно норми

в середньому в 8,7 разів. Таким чином, отримані дані свідчать про пригнічення активності системи АОЗ на тлі активації перекисного окислення ліпідів, що є ознакою розвитку оксидативного стресу.

Під час повторного біохімічного обстеження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, які отримували нуклеїнат, повною мірою реалізувався антиоксидантний ефект, що сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників. Так, активність важливого ферменту системи АОЗ — СОД на момент завершення основного курсу лікування з використанням нуклеїнату мала чітко виражену позитивну динаміку, а саме в основній групі активність СОД підвищилася відносно вихідного значення у середньому в 2 рази і сягнула ($29,3 \pm 1,7$) МО мг/Нб, що практично відповідало межах норми ($P > 0,1$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ферментної ланки системи АОЗ у хворих на параноїдну шизофренію із наявністю терапевтичної резистентності після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група (n = 38)	Група зіставлення (n = 36)	P
КТ, МО мг/Нб	392 ± 11,0	390 ± 10,9	315 ± 10,5*	< 0,05
СОД, МО мг/Нб	29,5 ± 2,4	29,3 ± 1,7	22,6 ± 2,1*	< 0,05
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,18	5,1 ± 0,2*	< 0,05
Індекс Ф	3614 ± 65,5	3463 ± 56,6	1396 ± 42,3***	< 0,001

У групі зіставлення за цей же період активність СОД підвищилася відносно початкового рівня у середньому в 1,5 рази, досягнувши при цьому (22,6 ± 2,1) МО мг/Нб, що було менше як показника норми, так і активності у хворих основної групи в середньому в 1,3 рази ($P < 0,05$). Поряд з підвищенням активності СОД у хворих на ПШ із ТР основної групи відзначено нормалізацію показника активності КТ, оскільки показник активності цього ферменту підвищився до (390 ± 10,9) МО мг/Нб, що перевищувало вихідний показник у середньому в 1,6 рази ($P < 0,01$). Рівень МДА у пацієнтів основної групи зменшувався в ході лікування в середньому в 2,58 рази та сягнув значення (3,3 ± 0,18) мкмоль/л, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P < 0,01$). Індекс Ф у осіб основної групи підвищився в ході терапії в середньому в 8,37 разів та складав на момент завершення лікування 3463 ± 56,6, що практично дорівнювало нижньої межі норми. У хворих із групи зіставлення теж відмічалася позитивна тенденція стосовно вивчених показників метаболічного гомеостазу, однак менш виражена, ніж у обстежених із основної групи, тому активність КТ після завершення загальноприйнятого лікування становила (315 ± 10,5) МО мг/Нб, що хоча і перевищувало вихідний рівень в 1,3 рази, однак все ж таки було меншим за показник норми в 1,24 рази ($P < 0,05$), рівень МДА знизився в ході терапії в середньому в 1,65 рази та на момент завершення лікування перевищував норму в 1,59 рази (5,1 ± 0,2) мкмоль/л ($P < 0,05$), інтегральний індекс Ф підвищився в ході терапії в 3,36 рази, але на момент завершення лікування в осіб групи зіставлення залишався меншим за норму в 2,59 рази ($P < 0,001$) та водночас в 2,48 рази нижчим, ніж у хворих основної групи ($P < 0,001$).

Таким чином, із вищенаведеного можна зробити висновок, що включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ПШ із ТР до нейролептиків сприяє відновленню активності ферментативної ланки системи АОЗ, що проявляється підвищенням активності КТ і СОД на тлі зниження вмісту у крові кінцевого продукту ліпопероксидації — МДА. Виходячи з цього, значення інтегрального показника Ф у хворих основної групи досягли нижньої межі норми ($P > 0,05$). У групі зіставлення, хворі які в комплексі лікування отримували лише загальноприйнятні психотропні препарати, хоча і відмічалася деяка позитивна динаміка з боку вивчених показників, однак все ж таки мало місце збереження достовірного зниження активності ферментів системи АОЗ — СОД і КТ, підвищення рівня МДА та зменшення інтегрального показника Ф. В цілому це свідчило про наявність пригнічення стану системи АОЗ та превалювання вмісту у крові прооксидантних властивостей.

Отже, отримані дані дозволяють вважати, що застосування нуклеїнату з метою корекції стану ТР до нейролептиків у хворих на ПШ поряд з позитивним впливом на клінічні показники сприяє позитивній динаміці стану ферментної ланки системи АОЗ та зменшенню проявів ліпопероксидації. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання даного препарату поряд з призначенням стандартної терапії психотропними препаратами під час лікування хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

Клінічні спостереження показали наявність у хворих на ПШ із наявністю ТР до нейролептиків проявів апатичної депресії, адинамії, млявості, а також рудиментарної кататонічної симптоматики, прояви вербального галюцинозу. Відзначалася депресивно-параноїдна, кататонічно-галюцинозна і сенесто-іпохондрична симптоматика у хворих на ПШ.

У хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків до початку лікування відмічається зниження активності ферментів системи АОЗ — КТ та СОД на тлі підвищення рівня кінцевого продукту ліпопероксидації — МДА поряд зі зниженням інтегрального індексу Ф, який відображає співвідношення прооксидантних та антиоксидантних потенцій крові. Це свідчить про пригнічення активності системи АОЗ на тлі активації перекисного окислення ліпідів, що є ознакою розвитку оксидативного стресу.

Застосування сучасного препарату нуклеїнат у комплексі лікування хворих на ПШ на тлі ТР до нейролептиків у клінічному плані сприяло поліпшенню загального самопочуття пацієнтів, підвищенню їхнього життєвого тону, поліпшенню психоемоційного статусу, ліквідації проявів вербального галюцинозу; відзначалася також позитивна дія нуклеїнату на депресивно-параноїдну, кататонічно-галюцинозну та у трохи меншому ступені — сенесто-іпохондричну симптоматику.

Включення до комплексу лікувальних засобів хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків сучасного імуноактивного препарату нуклеїнат забезпечує активацію пригніченої ферментативної ланки системи АОЗ та зниження активності процесів ліпопероксидації в організмі хворих, що документується нормалізацією активності ферментів системи АОЗ — СОД та КТ поряд із зниженням показника МДА.

Лікування хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків тільки за допомогою загальноприйнятої терапії не забезпечує чітко вираженої позитивної динаміки показників ферментативної ланки системи АОЗ та зниження активності процесів ліпопероксидації, про що свідчить збереження підвищеного вмісту МДА у сироватці крові.

Інтегральний індекс Φ у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування залишався в 2,59 рази менше норми та в 2,48 рази нижче, ніж у хворих основної групи, що свідчить про збереження у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків, які отримували лише загальноприйнятну терапію, дисбалансу між прооксидантними та антиоксидантними властивостями крові в бік перевищення прооксидантних потенцій.

Отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим і перспективним для клінічної практики використання сучасного імуноактивного препарату з антиоксидантною активністю нуклеїнату в якості засобу патогенетичної терапії у хворих на параноїдну шизофренію з наявністю терапевтичної резистентності до нейролептиків.

Список літератури

1. Андреев, Л. И. Методика определения малонового диальдегида / Л. И. Андреев, Л. А. Кожемякин // *Лабораторное дело*. — 1988. — № 11. — С. 41—43.
2. Андріюг, Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л. В. Андріюг // *Здоров'я України*. — 2007. — № 17 (174). — С. 54—55.
3. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / [А. М. Земсков, В. Г. Передерий, В. М. Земсков, Н. Г. Бычкова]. — Киев: Здоров'я, 1994. — 232 с.
4. Куприянова, И. Е. Качество жизни и психическое здоровье / И. Е. Куприянова, В. Я. Семке. — Томск, 2004. — 121 с.
5. Кутько, И. И. Терапевтическая резистентность при шизофрении: иммунные и метаболические механизмы её формирования и пути преодоления / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // *Український медичний альманах*. — 2006. — Т. 9, № 5. — С. 162—167.

НАМН України» (г. Харьков); ГУ «Луганський державний медичний університет» (г. Луганск)

Состояние системы антиоксидантной защиты у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам при коррекции нуклеинатом

Изучено влияние современного иммуноактивного препарата с антиоксидантной активностью нуклеинат на активность ферментов системы антиоксидантной защиты у больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам. Было установлено, что применение данного препарата способствует преодолению ТР у больных ПШ, а в патогенетическом плане обеспечивает восстановление метаболического гомеостаза.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, система антиоксидантной защиты, нуклеинат, коррекция.

6. Марута, Н. А. Особенности манифеста различных форм шизофрении (диагностика и принципы терапии) / Н. А. Марута, А. Н. Бачериков // *Международный медицинский журнал*. — 2002. — № 1—2. — С. 46—52.

7. Метод определения активности каталазы / [М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев] // *Лабораторное дело*. — 1988. — № 1. — С. 16—18.

8. Нуклеїнат: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р.

9. Поберезкина, Н. Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н. Б. Поберезкина, Л. Ф. Осинская // *Укр. биохимический журнал*. — 1989. — Т. 61, № 2. — С. 14—27.

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

11. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні (інформаційно-аналітичний огляд за 2001—2010 рр.) / М. В. Голубчиков, П. В. Волошин, Н. О. Марута. — Харків, 2011. — 173 с.

12. Чевари, С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрингер // *Лабораторное дело*. — 1991. — № 10. — С. 9—13.

13. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — [2-е изд., доп.]. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.

14. Bora E. Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders / E. Bora // *Türk Psikiyatri Dergisi*. — 2009. — Vol. 20, № 3. — P. 269—281.

15. Emotions, self-esteem, and paranoid episodes: an experience sampling study / [V. Thewissen, R. P. Bentall, M. Oorschot et al.] // *British Journal of Clinical Psychology*. — 2011. — Vol. 50, № 2. — 178—195.

Надійшла до редакції 30.01.2012 р.

Н. А. Марута, Г. С. Рачкаускас, В. М. Фролов, Е. В. Высокын
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии»

N. A. Maruta, G. S. Rachkauskas, V. M. Frolov, Ye. V. Vysochyn
State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv); State institution "Luhans'k State Medical University" (Luhans'k)

State of antioxidant system at the patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics at correction by nucleinas

Influence of modern immunoactive preparation with antioxidant activity nucleinas on activity of antioxidant system enzymes at the patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics was studied. It has been established, that application of preparation promotes overcoming of TR at patients with PS, and in the pathogenetic plan provides restoration of a metabolic homeostasis.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, system of antioxidant protection, nucleinas, correction.