

УДК 616.895.4-092:612.012.1.015

© Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В., 2011

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ РЕАМБЕРИНУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ В КОРЕКЦІЇ СИНДРОМА ГІПОЕНЕРГЕТИЗМА У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Височин Є.В.

ДЗ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (Харків); ДЗ «Луганський державний медичний університет»; Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

**Вступ.** В сучасних умовах шизофренія (Шз) має важливе як медичне, так і істотне соціальне значення, у зв'язку з досить широким розповсюдженням цього ендогенного психозу, частота якого у загальної популяції населення економічно розвинених країн складає від 1 до 3%, хронічним перебігом захворювання, збереженням дефекту психічного статусу після ліквідації гострих психічних розладів, що може істотно обмежувати загальну працездатність і професійну придатність пацієнтів та суттєво знижувати їхню якість життя [6,19,22]. Згідно зі статистичними даними, висока поширеність розладів психіки та поведінки в 2010 році, також як і в попередні роки, реєструвалася в Херсонській (3081,9), Черкаській (3045,5) та Луганській (2875,5) областях (середній показник по Україні – 2552,8). Відповідно до цього, поширеність захворювань на Шз, шизотипові та маячні розлади (F20-F29) за 10 років зростає в Україні на 8,8% [12]. За даними вітчизняних вчених, в Україні серед усіх психотичних форм психічних розладів найбільший відсоток госпіталізованих у профільні психіатричні стаціонари дорослих складають хворі на Шз – 36,6%. Шз – психічне захворювання з різноманітними продуктивними психопатологічними проявами і обов'язково відносно швидко або повільно розвиваючимися негативними змінами особи, переважно в емоційно-вольовій сфері, аж до соціальної відгородженості [21,23].

Проблема ТР при Шз є одним з найбільш актуальних питань сучасної світової психіатрії, частота формування котрої досягла за даними різних авторів від 30 до 35% серед хворих, госпіталізованих до психіатричних стаціонарів та з кожним роком неухильно зростає [13]. Тому питання подолання ТР до нейролептиків вельми актуальна для практики роботи лікаря-психіатра. В результаті численних досліджень було встановлено, що в механізмах формування ТР у хворих Шз суттєве місце займають істотні порушення з боку показників імунного та метаболічного гомеостазу, що послужило підставою для застосування в комплексі лікування пацієнтів з наявністю ТР препаратів, спроможних до корекції цих патологічних станів з метою подолання резистентності до нейролептиків при параноїдній Шз (ПШ) [4,13]. При розробці раціональних підходів у загальній терапевтичній програмі подолання ТР до нейролептиків у хворих на ПШ, нашу увагу привернула можливість застосування комбінації сучасного детоксикуючого препарату реамберину та імуноактивного засобу циклоферону. Слід також підкреслити, що саме автори цієї роботи є ініціаторами використання реамберину та циклоферону в психіатричній клініці [4,9,16,17] і до теперішнього часу накопичили більш ніж двадцятирічний досвід застосування даних препаратів в комплексній терапії і медичній реабілітації хворих ПШ, ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з нервово-психічними розладами,

пацієнтів з синдромами хронічної втоми, підвищеної втомлюваності, психоемоційного вигорання та осіб з іншою психіатричною і межовою нервово-психічною патологією [9,13,16].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота здійснювалася відповідно до сумісного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України» (Харків) та ДЗ «Луганський державний медичний університет» і представляє собою фрагмент теми НДР: «Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації хворих з даною патологією» (№ держреєстрації 0106U003363).

**Метою** роботи було вивчення ефективності комбінації реамберину та циклоферону в корекції синдрому гіпоенергетизму, а саме вплив вивченої комбінації препаратів на стан аденолової системи, а також активність сироваткової лактатдегідрогенази та її ізоферментний спектр у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 73 пацієнти з діагнозом ПШ та наявністю у них ТР до нейролептиків. При цьому наявність ТР до нейролептиків констатовувалася в тих випадках, коли впродовж 2 місяців і більш при здійсненні адекватно підібраної психофармакотерапії із застосуванням сучасних нейролептиків був повністю відсутній або відмічався лише украй незначний клінічно видимий терапевтичний ефект лікування [4]. При цьому обов'язково враховували також реальні можливості максимальної курабельності хворого залежно від конкретного клініко-патогенетичного варіанту перебігу ПШ. Серед обстежених пацієнтів було 47 чоловіків (64,4%) та – 26 жінок (35,6%). ПШ з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу захворювання (F20.00 відповідно до МКХ-10) була діагностована у 33 хворих (45,2%); нападopodobно-прогресивний варіант перебігу ПШ мав місце у 40 пацієнтів (54,8%), що спостерігалися. Усі обстежені хворі на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків були розподілені на 2 групи, рандомізовані за статтю, віком, клінічним варіантом перебігу Шз і провідним психопатологічним синдромом. Пацієнти основної групи (37 осіб) додатково до нейролептиків отримували комбінацію реамберину та циклоферону, хворі групи зіставлення (36 осіб) лікувалися лише традиційними препаратами (нейролептики, транквілізатори).

Реамберин призначали внутрішньовенно у вигляді інфузій по 400 мл 2 рази на день перші 1-2 дні, та далі по 400 мл 1 раз на добу ще 5-7 днів поспіль (всього від 7 до 10 днів) [9]. Циклоферон вводили внутрішньом'язово у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день впродовж 5 днів поспіль, далі здійснювали ще 10 ін'єкцій препарату по 2 мл через день.

Потім впродовж 30-40 днів хворим вводили підтримуючу дозу циклоферону – по 2 мл 12,5% розчину 1 раз на 3 дні, або ж циклоферон призначали в таблетованій формі – по 100 мг препарату усередину 2 рази на тиждень протягом 2–3 місяців поспіль [16]. Згідно з нашими попередніми даними, саме така схема введення реамберину та циклоферону забезпечувала оптимальний коригуючий ефект в плані нормалізації біохімічних та імунологічних показників у хворих ПШ з наявністю ТР [4]. В ході лікування за допомогою комбінації реамберину та циклоферону психотропні препарати призначалися хворим відповідно до діагнозу і варіанту клінічного перебігу ПШ в середньотерапевтичних дозах [4], однотипно як у хворих основної групи так і у пацієнтів групи зіставлення.

Реамберин – сучасний інфузійний препарат з детоксуючою, антигіпоксичною, антиоксидантною, гепато-, нефро- та кардіопротекторною дією. Головний фармакологічний ефект реамберину обумовлений наявністю у його складі 1,5% солі бурштинової кислоти – сукцинату натрію, яка спроможна посилити компенсаторну активацію аеробного гліколізу, активувати метаболічні процеси у циклі Кребса, та внаслідок цього збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – АТФ та креатинфосфату [9]. Реамберин спроможний активувати антиоксидантну систему ферментів та гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), проявляти мембраностабілізуючу дію, і тому він є цитопротектором [10]. Реамберин зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/0530/01/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.

Циклоферон – низькомолекулярний індуктор ендогенного інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (противірусної, імуномодуючої, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної). Препарат індукує високі титри  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи (слизова оболонка тонкого відділу кишечника, селезінка, печінка, легні), проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр [16]. Імуномодуючий ефект циклоферону виражається в активації фагоцитозу, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного походження. Циклоферон ефективний відносно вірусів кліщового енцефаліту, грипу, гепатитів, герпесу, цитомегаловірусу, вірусу імунодефіциту людини, ентеровірусів, підсилює ефект антибіотикотерапії. Встановлена ефективність препарату в комплексній терапії гострих і хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій а також як компонента імунотерапії [15]. Крім того, циклоферон спроможний пригнічувати аутоімунні реакції, володіє протизапальним і знеболюючим ефектами [16]. Препарат добре проникає у кров з місця введення, циркулює в організмі у вільному і/або зв'язаному з білками стані та виводиться переважно нирками [15]. Циклоферон зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/7671/01/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.

Оцінка продуктивних і вторинних негативних розладів в обстежених хворих проводилася за шкалою PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

[24], вираженість психозу і результативність його купірування оцінювалася за шкалою глобального клінічного враження CGI [20].

Для реалізації мети роботи аналізували показники аденілової системи та активність ЛДГ. Показники аденілової системи досліджували методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol [3]. При цьому вивчали вміст у гомогенаті еритроцитів периферичної крові хворих аденінових нуклеотидів (АТФ, АДФ і АМФ) після їх хроматографії в призматичній камері із системою розчинників діоксан – вода – аміак (6:4:1) із послідовним вимірюванням оптичної щільності елюатів спектрофотометрично при довжині хвилі 260 нм [11]. Загальну активність ключового ферменту анаеробного гліколізу ЛДГ – (КФ 1.1.1.27) за методом [7] та ізоферментний спектр цього ензиму (ЛДГ<sub>1-5</sub>) у сироватці крові методом електрофорезу в агарозних блоках [2] в камері горизонтального електрофорезу на приладі ПЕФ-3 [1].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core i7 2,66 GHz за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel 2010, Microsoft Statistica 6.1/prof та Statistica). При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [18].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Всі хворі, які перебували під наглядом, знаходилися в умовах спеціалізованого психіатричного стаціонару та їх стан характеризувався достатньою гостротою психозу (за шкалою PANSS в середньому в обох групах хворих сума балів складала 100 балів) з вираженим психомоторним збудженням та агресивністю. За шкалою CGI в обох групах переважали хворі з вираженими психічними розладами. У всіх пацієнтів на момент початку терапії спостерігалось загострення параноїдної, в першу чергу, галюцинаторно-маячної симптоматики (включаючи вербальні псевдогалюцинації та розгорнені психічні автоматизми), необхідність купірування якої і явилася приводом до госпіталізації.

При проведенні біохімічного обстеження хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, які були під спостереженням, встановлено, що у більшості випадків в обстежених до початку лікування мали місце істотні зрушення з боку показників енергетичного метаболізму, та вперш за все аденілової системи. Найбільшу значущість з них мало суттєве зниження вмісту АТФ у крові обстежених хворих, в той час як рівень інших макроергічних сполук (АДФ та АМФ) в більшості випадків компенсаторно підвищувався, тобто формувався дисбаланс різних аденінових нуклеотидів у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що до початку лікувальних заходів у обстежених хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи спостерігається виражене зниження вмісту АТФ в гемолізаті венозної крові – в середньому до  $(501 \pm 6,5)$  мкмоль/л, тобто в 1,3 рази у порівнянні з нормою  $(650 \pm 7)$  мкмоль/л. При цьому одночасно відзначається збільшення рівня АДФ – в середньому в 1,8 рази – до  $(274 \pm 5,8)$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ) і АМФ – до  $(102 \pm 4,2)$  мкмоль/л, тобто в 1,92 рази ( $P < 0,001$ ). Інтегральний показник ЕЗЕ в цій групі обстежених був знижений в середньому в 1,84 рази ( $P < 0,001$ ).

**Таблиця 1.** Вміст аденинових нуклеотидів в крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (M±m)

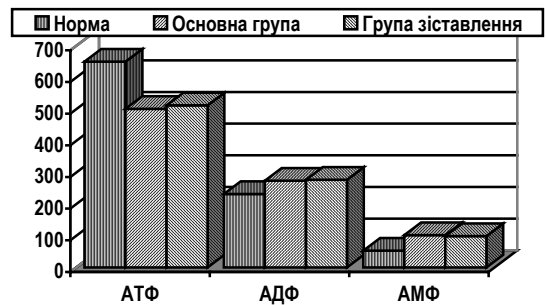
Показник	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
АТФ (мкмоль/л)	650±7	501±6,5***	512±7,5***	>0,05
АДФ (мкмоль/л)	232±5	274±5,8**	277±6,0**	>0,05
АМФ (мкмоль/л)	53±3	102±4,2***	99±3,5***	>0,05
ЕЗЕ	2,28±0,05	1,33±0,03***	1,36±0,03***	>0,05

**Примітка:** в таблицях 1-4 вірогідність різниці у порівнянні з нормою: \* – P<0,05, \*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001. Столбчик P – вірогідність різниці між основною групою та групою зіставлення.

У хворих групи зіставлення до початку лікування мали місце аналогічні зміни показників енергетичного обміну, а саме зниження змісту АТФ в гемолізаті венозної крові в середньому до (512±7,5) мкмоль/л, тобто в 1,27 рази у порівнянні з нормою (P<0,001) на тлі збільшення рівня АДФ в середньому в 1,17 рази (P<0,01) і АМФ в 1,9 рази (P<0,01). Інтегральний показник ЕЗЕ у хворих групи зіставлення був понижений в середньому в 1,7 рази (P<0,001) (рис. 1).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про істотні зрушення з боку аденилової системи, які характеризуються, передусім, вираженим зниженням змісту в крові основної макроергічної сполуки – АТФ, що і обумовлює формування синдрому гіпоенергетизму у хворих на ПШ з наявністю ТР. Помірне зростання вмісту в гомогенаті еритроцитів АДФ і значне збільшення змісту АМФ може бути оцінене двояко: по-перше, як компенсаторне в плані попередників ресинтезу АТФ за схемою АМФ → АДФ → АТФ і, по-друге, як наслідок посиленої утилізації клітинними елементами АТФ при недостатній швидкості ресинтезу цього основного макроергічного з'єднання [5]. Можливо, що мають місце обидва механізми формування зрушень з боку аденилової системи і енергетичного метаболізму в цілому. Виявлене ж нами істотне зниження ЕЗЕ у хворих на ПШ з ТР до нейролептикам, свідчить про наявність синдрому гіпоенергетизму в його класичному розумінні, тобто про

недостатність енергозабезпечення органів і тканин хворих ПШ, і передусім структур головного мозку, що і приводить в клінічному плані до падіння енергетичного потенціалу організму [8].



**Рисунок 1.** Рівень аденинових нуклеотидів у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків обох груп до початку лікування.

При вивченні активності ЛДГ ті її ізоферментного спектру, було встановлено, що до початку лікування мало місце підвищення загальної активності ЛДГ, яке супроводжувалося певними змінами її ізоферментного спектру, здебільше зниженням концентрації «аеробних» фракцій – ЛДГ<sub>1+2</sub> при зростанні вмісту «анаеробних», так званих «печінкових» фракцій – ЛДГ<sub>4+5</sub> (табл. 2).

**Таблиця 2.** Показники ЛДГ та її ізоферментного спектру у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (M±m)

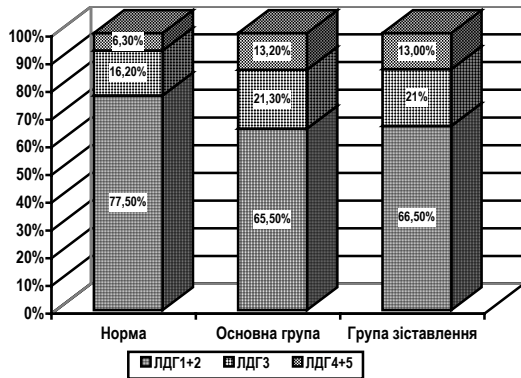
Показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		Основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
ЛДГ <sub>заг.</sub> ммоль/г·л	2,11±0,11	2,72±0,09**	2,63±0,07**	>0,05
ЛДГ <sub>1+2</sub> %	77,5±2,3	65,5±2,1***	66,5±2,3***	>0,1
ЛДГ <sub>3</sub> %	16,2±1,1	21,3±2,2***	20,5±2,0***	>0,05
ЛДГ <sub>4+5</sub> %	6,3±0,4	13,2±0,6***	13±0,5***	>0,05
ммоль/г·л	0,13±0,01	0,36±0,01***	0,34±0,01***	>0,1

Так, загальна активність ЛДГ складала в основній групі в середньому (2,72±0,09) мкмоль/л·сек, а в групі зіставлення – (2,63±0,07) мкмоль/л·сек (при нормі 2,1±0,11 мкмоль/л·сек), тобто була підвищеною в 1,28 рази (P<0,01). У хворих обох груп на фоні такого підвищення активності ЛДГ<sub>заг.</sub> також спостережувалися суттєві зміни її ізоферментного спектру. Так, у хворих основної групи концентрація «аеробних» фракцій – ЛДГ<sub>1+2</sub> була в середньому в 1,2 рази нижче норми, а рівень «анаеробних» – ЛДГ<sub>4+5</sub> підвищувався в 2,1 рази, складаючи (13,2±0,6)%. В групі зіставлення була відмічена однотипова картина з боку вивчених показників. Концентрація ЛДГ<sub>1+2</sub> складала (66,5±2,3)%, що було нижче норми в 1,17 рази. Концентрація

ЛДГ<sub>4+5</sub> була підвищеною в 2,1 рази, дорівнюючи (13±0,5)% (рис. 2).

Характер виявлених змін з боку проаналізованих показників аденилової системи та ізоферментного спектру ЛДГ свідчить про типові зміни з боку енергетичного метаболізму, а саме роз'єднання окислювального фосфорилування та переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу [14]. Таким чином, у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, до початку лікування відмічаються порушення з боку енергетичного метаболізму, які характеризуються зниженням рівня АТФ у крові, при компенсаторному підвищенні вмісту АДФ та АМФ, підвищенням вмісту суми «печінкових» ізоферментів ЛДГ<sub>4+5</sub> та загальної

активності ЛДГ, що свідчить про роз'єднання в них окислювального фосфорилування і переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу [7].



**Рисунок 2.** Ізоферментний спектр ЛДГ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування.

Після проведеного лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи відзначалася суттєва позитивна динаміка як з боку клінічної картини, так і стосовно проаналізованих біохімічних показників. Аналіз отриманих клінічних даних після завершення основного курсу лікування дозволив встановити, що використання комбінації реамберину та циклоферону сприяє покращенню клінічних та лабораторних показників. На момент закінчення курсу лікування зниження рейтингу за шкалою PANSS у пацієнтів основної групи склало

25%. Позитивний ефект після проведеного лікування був зареєстрований у 30 хворих (81,1%), які були включені в основну групу та додатково отримували реамберин та циклоферон. Застосування даної комбінації препаратів сприяло у більшому ступені впливу на позитивну, ніж негативну клінічну симптоматику. В основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків редукція балів позитивних симптомів склала по PANSS на момент закінчення курсу терапії 53%, а відповідно негативних симптомів – 34%. У групі зіставлення з 36 хворих, у 8 обстежених (22,2%) було зареєстровано навіть деяке клінічне погіршення, відмічене і за шкалою CGI. При аналізі клініко-психопатологічних даних було встановлено, що у 6 з цих пацієнтів погіршення наступило внаслідок посилення галюцинозно-параноїдної симптоматики і у 2 хворих визначалося різке наростання тривоги. Рівень тяжкості психотичного стану за шкалою CGI у хворих в основній та групі зіставлення до початку лікування складав 6,02 і 6,03 відповідно. Лікування із застосуванням реамберину та циклоферону знизило інтенсивність психотичних розладів у хворих основної групи в середньому до рівня (3,5±0,4) балів, а в групі зіставлення в ході лікування цей показник знизився лише до (5,5±0,3) балів (p<0,05).

При вивченні показників аденілової системи на момент завершення лікування було встановлено, що у хворих ПШ з ТР до нейролептиків основної групи відзначалася їх практично повна нормалізація (табл. 3).

**Таблиця 3.** Вміст аденінових нуклеотидів в крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування (M±m)

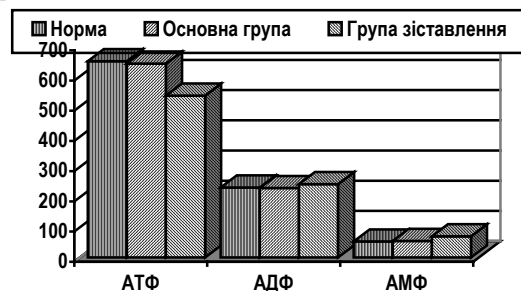
Показники аденілової системи	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
АТФ, мкмоль/л	650±7,0	642±6,5	536±6,2**	<0,01
АДФ, мкмоль/л	232±5,0	230±4,8	243±4,8	>0,05
АМФ, мкмоль/л	53±3,0	55±3,0	70±2,3*	<0,05
ЕЗЕ	2,28±0,05	2,25±0,03	1,71±0,05**	<0,01

Дійсно, концентрація АТФ в гомогенаті еритроцитів у хворих основної групи збільшилася відносно до початкового рівня в середньому в 1,28 рази (P<0,01) і досягла нижньої межі норми для цього показника (P>0,05). В той же час вміст АДФ і АМФ, навпаки, знизилися до верхньої межі норми. В результаті вказаних змін вмісту аденінових нуклеотидів ЕЗЕ в основній групі хворих ПШ з ТР до нейролептиків підвищився в ході лікування в порівнянні з початковим рівнем в середньому в 1,66 рази (P<0,01) і досяг межі норми.

У хворих групи зіставлення при повторному біохімічному обстеженні було встановлено наявність лише незначної тенденції до підвищення рівня АТФ: вміст цього макроергічного з'єднання в гомогенаті еритроцитів збільшилося в середньому лише в 1,03 рази у порівнянні з початковим рівнем. При цьому рівень АТФ залишався в середньому в 1,2 рази нижче за норму (P<0,01). Таким чином, застосування лише загальноприйнятого лікування не забезпечувало відновлення вмісту АТФ в крові хворих групи зіставлення, тобто у них зберігався клініко-біохімічний синдром гіпоенергетизму. Рівень АДФ на момент завершення лікування у хворих групи зіставлення відповідав верхній межі норми (P>0,05). Концентрація АМФ в гомогенаті еритроцитів хворих групи зіставлення в ході лікування знизилася в 1,4 рази у порівнянні з початко-

вим рівнем, але залишалася в 1,32 рази вище за норму (P<0,05). ЕЗЕ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків групи зіставлення в ході лікування підвищився в середньому в 1,26 рази по відношенню до початкового рівня (P<0,05), проте залишався в 1,33 рази нижче за норму (P<0,01); тобто при загальноприйнятій терапії повного відновлення цього показника не відбувалося (рис. 3).

Встановлена також позитивна динаміка з боку загальної активності ЛДГ та її ізоферментного спектру у хворих основної групи, які отримували в комплексі лікування реамберин та циклоферон. В цілому цих пацієнтів відмічалася практично повна нормалізація вивчених показників (табл. 4).



**Рисунок 3.** Рівень аденінових нуклеотидів у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків обох груп після проведеного лікування.

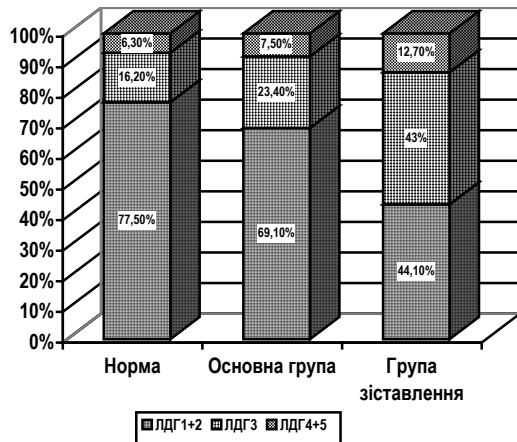


**Таблиця 4.** Показники ЛДГ та її ізоферментного спектру у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих на ПШ з ТР		P
		основна (n=37)	зіставлення (n=36)	
ЛДГ <sub>заг.</sub> ммоль/л	2,11±0,11	2,12±0,03***	2,36±0,42	<0,05
ЛДГ <sub>1+2</sub> , %	77,5±2,3	74,5±1,2*	71,1±0,8	>0,1
ЛДГ <sub>3</sub> , ммоль/л	1,64±0,05	1,58±0,05*	1,68±0,04	<0,01
ЛДГ <sub>3</sub> , %	16,2±1,1	17,9±1,4**	19,9±1,9	<0,05
ЛДГ <sub>4+5</sub> , ммоль/л	0,34±0,02	0,38±0,07***	0,47±0,08	<0,01
ЛДГ <sub>4+5</sub> , %	6,3±0,4	7,6±0,5***	9,0±0,5	<0,01
ЛДГ <sub>4+5</sub> , ммоль/л	0,13±0,01	0,16±0,02***	0,21±0,05*	<0,01

Так, в основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків (які отримували реамберин та циклоферон) активність загальної ЛДГ зазнала зниження в 1,3 рази відносно вихідного показника та дорівнювала нормі. Концентрація ЛДГ<sub>1+2</sub> підвищилася в 1,14 рази та також була на рівні нижньої межі норми. Рівень проміжної (ЛДГ<sub>3</sub>) та «анаеробної» (ЛДГ<sub>4+5</sub>) фракцій знизилася в 1,19 та 1,7 рази відповідно, знаходячись на верхній межі норми.

В групі зіставлення (хворі якої отримували лише загальноприйняте лікування) також спостерігалася позитивна динаміка вивчених показників, але значно менш виражена. Так, активність загальної ЛДГ зменшувалася в 1,11 рази, але все ж таки залишалася вище норми в 1,12 рази, та вище аналогічного показника на момент завершення лікування в основній групі в 1,11 рази. Концентрація ЛДГ<sub>1+2</sub> підвищилася в 1,07 рази відносно вихідного показника та була нижче норми в 1,09 рази та нижче показника основної групи в 1,04 рази. Рівень ЛДГ<sub>3</sub> складав (19,9±1,9)%, знизившись лише в 1,03 рази та залишався нижчим за норму в 1,28 рази. Концентрація «анаеробної» фракції ЛДГ<sub>4+5</sub> зменшилася в 1,44 рази, дорівнюючи (9,0±0,5)%, що було вище норми та показника в протилежній групі в 1,42 та 1,19 рази відповідно (рис. 4).



**Рисунок 4.** Ізоферментний спектр ЛДГ у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного лікування.

Отже, у переважній більшості хворих групи зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) відмічалася зростання загальної активності ЛДГ та її анодних фракцій. У той же час у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи, які отримували комбінацію реамберину та циклоферону, відмічалася чітко виражена тенденція до поліпшення вивчених біохімічних показників.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що застосування комбінації реамберину та циклоферону в комплексному лікуванні хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно, оскільки сприяє нормалізації вивчених показників енергетичного метаболізму.

**Висновки:**

1. Всі хворі, які перебували під наглядом, знаходилися в умовах психіатричного стаціонару та їх стан характеризувався достатньою гостротою психозу (за шкалою PANSS в середньому в обох групах хворих сума балів складала 100 балів) з вираженим психомоторним збудженням та агресивністю. За шкалою CGI в обох групах переважали хворі з вираженими психічними розладами. У всіх пацієнтів на момент початку терапії спостерігалася загострення параноїдної, в першу чергу, галюцинозно-маячної симптоматики (включаючи вербальні псевдогалюцинації та розгорнені психічні автоматизми), необхідність купірування якої і явилася приводом до госпіталізації.

2. У хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування виявлені порушення з боку енергетичного метаболізму, які характеризуються зниженням рівня АТФ у крові, при компенсаторному підвищенні вмісту АДФ та АМФ, підвищенням концентрації суми анаеробних, так званих «печінкових» ізоферментів ЛДГ<sub>4+5</sub> та загальної активності ЛДГ, що свідчить про роз'єднання в них окислювального фосфорилування і переключення енергетичного метаболізму на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу.

3. Після проведеного лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків основної групи відзначалася суттєва позитивна динаміка як з боку клінічної картини, так і стосовно проаналізованих біохімічних показників. В свою чергу в групі зіставлення не відзначалося подібного покращення клінічної симптоматики.

4. Застосування комбінації реамберину та циклоферону в комплексі лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків забезпечило нормалізацію показників енергетичного метаболізму, а саме показників аденілової системи та нормалізація загальної активності ЛДГ та її ізоферментного спектру.

5. При використанні лише загальноприйнятої терапії хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, незважаючи на деяку позитивну динаміку, нормалізації вивчених показників не відбувалося – концентрація АТФ залишилася зниженою в середньому в 1,2 рази відносно норми та в 1,17 рази відносно відповідного показника у хворих основної групи, рівень АДФ та АМФ залишилися, навпаки, вірогідно вищими відповідних показників норми,

індекс ЕЗЕ був суттєво зниженим в переважній більшості хворих групи зіставлення в середньому в 1,33 рази відносно норми, залишалася підвищеною загальна активність ЛДГ в середньому в 1,12 рази, концентрація катодних «печінкових» фракцій ЛДГ<sub>4+5</sub> у відносному плані зберігалася підвищеною в 1,42 рази стосовно норми. У цілому отримані

дані свідчать про недостатню ефективність застосування лише загальноприйнятої терапії в плані відновлення стану енергетичного метаболізму.

6. Перспективою подальших досліджень є вивчення можливого впливу комбінації реамберину та циклоферону на інші біохімічні та імунологічні показники у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Гааль О. Электрофорез в разделении биологических макромолекул / О. Гааль, Г. Медьши: Пер. с венгр. - М.: Мир, 1982. - 448 с.
2. Герман Н.Г. Электрофоретическое разделение изоферментов лактатдегидрогеназы в геле агарозы / Н.Г. Герман, В.С. Гудумак, Н.И. Мадан // Лабораторное дело. - 1982. - № 9. - С. 33-35.
3. Захарова Н.Б. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол / Н.Б. Захарова, В.И. Рубин // Лабораторное дело. - 1980. - № 12. - С. 735-738.
4. 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.
5. Майданюк А.В. Аденилові нуклеотиди та біохімічні процеси за апоптозу / А.В. Майданюк // Інтегративна медицина. Актуальні питання профілактики, реабілітації і лікування немедикаментозними методами. - Київ, 2007. - С. 35-36.
6. Марута Н.А. Особенности манифеста различных форм шизофрении (диагностика и принципы терапии) / Н.А. Марута, А.Н. Бачерников // Международный медицинский журнал. - 2002. - № 1-2. - С. 46-52.
7. Мушкваров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ. В 3-х томах. - Т. 2. Обмен углеводов и энергетический метаболизм [2-е изд.] / Н.Н. Мушкваров. - М.: Химия, 1998. - С. 345-652.
8. Полищук И.А. Биохимические синдромы в психиатрии / И.А. Полищук. - Киев: Здоров'я, 1967. - 136 с.
9. Реамберин в клинической психиатрии и наркологии: методические рекомендации / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, К.А. Шаповалов. - Харьков, 2006. - 22 с.
10. Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.
11. Рубин В.И. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования: пособие для врачей-лаборантов / В.И. Рубин, Н.Б. Захарова, Н.И. Целик. - Саратов, 1992. - 32 с.
12. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні (інформаційно-аналітичний огляд за 2001-2010 р.р.) / М.В. Голубчиков, П.В. Волошин, Н.О. Марута. - Харків, 2011. - 173 с.
13. Терещина И.Ф. Оценка эффективности реамберина в профи-
14. лактике развития рецидивов параноидной шизофрении / И.Ф. Терещина, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. - 2005. - Т. 8, № 5. - С. 141-144.
15. Фролов В.М. Синдром гіпоенергетизму у хворих на параноїдну шизофренію із терапевтичною резистентністю і раціональні підходи до його корекції / В.М. Фролов, І.І. Кутько, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 3. - С. 161-164.
16. Циклоферон: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.
17. Циклоферон: фармакологічне действие і перспективи его применения в психиатрии и наркологии: метод. рекомендації / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, И.М. Скальга [и др.] - Харьков, 1988. - 36 с.
18. Эффективность комбинации реамберина и циклоферона в лечении больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам / Н.А. Марута, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, Е.В. Высокочин // Український вісник психоневрології. - 2011. - № 4. - С. 34-37.
19. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМедА, 2005. - 292 с.
20. Alexithymia and Personality Disorder Functioning Styles in Paranoid Schizophrenia / S. Yu, H. Li, W. Liu [et al.] // Psychopathology. - 2011. - Vol. 44, № 6. - P. 371-378.
21. Beneke M. Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments / M. Beneke // Pharmacopsychiatry. - 1992. - № 25. - P.171-176.
22. Bora E. [Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders] / E. Bora // Türk Psikiyatri Dergisi. - 2009. - Vol. 20, № 3. - P. 269-281.
23. Brain-derived neurotrophic factor and electroconvulsive therapy in a schizophrenic patient with treatment-resistant paranoid-hallucinatory symptoms / G. Martinotti, V. Ricci, M. Di Nicola [et al.] // Journal of Extracorporeal Technology. - 2011. - Vol. 7, № 1. - P. 44-46.
24. Emotions, self-esteem, and paranoid episodes: an experience sampling study / V. Theewissen, R.P. Bentall, M. Oorschot [et al.] // British Journal of Clinical Psychology. - 2011. - Vol. 50, № 2. - P. 178-195.
25. Kay S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // Schizophrenia Bulletin. - 1987. - Vol. 13. - P. 261-276.

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Высокочин Е.В. Ефективність комбінації реамберину та циклоферону в корекції синдрому гіпоенергетизма у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 97-102.

Вивчений вплив комбінації метаболічно активного препарату реамберину та імунотропного засобу циклоферону на показники енергетичного метаболізму у хворих на переоїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків. Встановлено, що до початку лікування у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, мають місце порушення з боку енергетичного метаболізму, які характеризуються зниженням рівня АТФ у крові, при компенсаторному підвищенні вмісту АДФ та АМФ, збільшенням концентрації суми анаеробних, так званих «печінкових» ізоферментів ЛДГ<sub>4+5</sub> та загальної активності ЛДГ. Застосування комбінації реамберину та циклоферону сприяє нормалізації вивчених показників енергетичного метаболізму.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, синдром гіпоенергетизму, лактатдегідрогеназа, аденилова система, реамберин, циклоферон, лікування.

Марута Н.А., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Высокочин Е.В. Эффективность комбинации реамберина и циклоферона в коррекции синдрома гипоэнергетизма у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 97-102.

Изучено влияние комбинации метаболитически активного препарата реамберина и иммунотропного средства циклоферона на показатели энергетического метаболизма у больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам. Установлено, что до начала лечения у больных ПШ с ТР к нейролептикам наблюдаются нарушения энергетического метаболизма, заключающиеся в снижении уровня АТФ при компенсаторном повышении содержания АДФ и АМФ, повышением концентрации суммы анаэробных, так называемых «печеночных» изоферментов ЛДГ<sub>4+5</sub> и общей активности ЛДГ. Использование комбинации реамберина и циклоферона способствует нормализации изученных показателей энергетического метаболизма.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, синдром гипоэнергетизма, лактатдегидрогеназа, адениловая система, реамберин, циклоферон, лечение.

Maruta N.A., Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Vysochyn E.V. Efficiency combination of reamberin and cycloferon in the correction of hypoenergetics syndrome at patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 97-102.

Influence combination of metabolically active preparation reamberin and immunotrope preparation cycloferon on energetic metabolism of the patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics was studied. It was set before treatment at the patients with PS with TR took place energetic metabolism discharges such as of decrease of level ATP on background compensatory increase ADP and AMP, increase of concentration anaerobic «hepatic» isoenzymes LDH<sub>4+5</sub> and common activity of serum LDH. The using combination of reamberin and cycloferon provide normalisation the studied indexes of energetic metabolism.

**Key words:** paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, lactatdehydrogenaze, adenyle system, reamberin, cycloferon, treatment.

Надійшло 02.07.2011 р.

Рецензент: проф. С.Є.Казакова