

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ РЕАМБЕРИНУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ

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

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

Вступ. Параноїдна шизофренія, являє собою одну з ключових проблем сучасної психіатрії та виникає частіше всього у віці 30-35 років (іноді раніше) і протікає переважно з маревними і галюциаторними розладами. Згідно з даними ВОЗ, в світі в даний час налічується біля 45 млн. хворих параноїдною шизофренією, що в перерахунку на все населення земної кулі складає 0,77%. Наведений вище показник захворюваності відноситься, перш за все, до маніфестних проявів захворювання, тоді як при обліку всіх розладів «шизофренічного спектру» число хворих шизофренією складе 1-4% від всього населення землі [17].

За узагальненими даними, показники захворюваності шизофренією в світі коливаються в досить широких межах – від 1,9 до 10 на 1000 населення. Американські дослідники D. A. Regier і J. D. Burke в 1989 р. вказували поширеність шизофренії в США – 7 на 1000 населення (тобто 0,7%). Докладніший аналіз поширеності шизофренії приводили M. Kato і G. S. Norquist (1989). За даними авторів, 50 досліджень, що проводилися з 1931 по 1938 р. в різних країнах, дозволили встановити коливання відповідних показників від 0,6 до 7,1 (по показнику point prevalence) і від 0,9 до 11 (по показнику lifetime prevalence) на 1000 населення. Найбільші показники виявлені в Канаді – 11 (у популяції корінних американців), а найбільш низькі в Гані – 0,6 [23]. Спеціальне дослідження «Epidemiological catchment area», виконане під керівництвом Національного інституту психічного здоров'я США в 1980-1984 рр., дозволило встановити поширеність шизофренії по показнику lifetime prevalence в межах 0,6-1,9 на 1000 населення [24].

Параноїдна шизофренія (ПШ) – найбільш часта форма захворювання, що є прогресивним захворюванням, яке характеризується поступово наростаючими змінами особи (аутизм, емоційне збіднення, поява дивностей і дивацтв), іншими негативними змінами (дисоціація психічної діяльності, розлади мислення, падіння енергетичного потенціалу) і різними по тяжкості і вираженості продуктивними психопатологічними проявами (афектними, невротичними і психопатоподібними, маревними, галюциаторними) [8].

В даний час провідною клінічною проблемою в лікуванні хворих на шизофренію є терапевтична резистентність (ТР) до психотропних препаратів, частота формування якої досягла за даними різних авторів вже 30-60% і продовжує зростати [1, 14]. Тому проблема подолання ТР вельми актуальна для практики роботи психіатра.

У результаті численних досліджень було встановлено, що в основі розвитку ТР у хворих на шизофренію лежать істотні порушення з боку імунної системи, що послужило підставою для застосування імунотерапевтичних препаратів, зокрема, тималіну, для подолання резистентності до нейролептиків при параноїдній шизофренії (ПШ) [6]. У роботах остан-

ніх років було, також, встановлено, що у хворих на ПШ з наявністю ТР істотно понижена продукція як α -, так і γ -інтерферону (ІФ), що дозволяє рахувати порушення інтерферогенеза важливою ланкою в механізмах формування ТР [6]. До теперішнього часу сформувалося уявлення про систему інтерферону, яка в організмі функціонує спільно з імунною системою і по своїй значущості не поступається останньої [9]. У зв'язку з цим у нас виникло питання про доцільність корекції інтерферонового статусу у хворих на шизофренію з наявністю ТР у ході оптимізації лікування.

При розробці терапевтичної програми подолання ТР у хворих ПШ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації детоксуючого препарату реамберину та імунотерапевтичного засобу циклоферону, з урахуванням того, що даний препарат володіє чітко вираженими інтерферогенними властивостями і одночасно є імунотерапевтиком [19, 20]. Слід також підкреслити, що автори цієї роботи є ініціаторами використання реамберину та циклоферону в психіатричній клініці [1, 2, 7, 10, 13, 14] і до теперішнього часу накопичили більш ніж десятилітній досвід застосування даного препарату в комплексній терапії і медичній реабілітації хворих на ПШ, ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з нервово-психічними розладами, пацієнтів з синдромом хронічної втоми і осіб з іншою психіатричною і прикордонною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і представляє фрагмент теми НДР «Імунно-метаболичні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації хворих з даною патологією» (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою роботи було вивчення ефективності комбінації реамберину та циклоферону при параноїдній шизофренії з терапевтичною резистентністю та впливу даної комбінації препаратів на інтерфероновий статус хворих.

Матеріали і методи дослідження. Нами було обстежено 102 пацієнти з діагнозом ПШ із встановленою у них ТР. Наявність ТР констатовувалася в тих випадках, коли впродовж 2 місяців і більше при здійсненні адекватно підібраної психофармакотерапії із застосуванням сучасних нейролептиків був повністю відсутній або украй незначим клінічно видимий терапевтичний ефект [6]. При цьому обов'язково враховували також реальні можливості максимальної курабельності залежно від конкретного клініко-патогенетичного варіанту перебігу ПШ. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 76 (74,5%), жінок – 26 (25,5%). ПШ з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу захворювання (F 20.00) була діагностована у 46 (45,1%) осіб; нападаподібно-прогресивний варі-

ант течії ПШ був у 56 (54,9%) що спостерігалися. По провідному психопатологічному синдрому обстежені хворі на ПШ розподілялися таким чином: шизоафективний симптомокомплекс виявлений у 15 (14,7%), параноїдний маревний синдром – у 23 (22,5%), параноїдний синдром з явищами психічного автоматизму – у 30 (29,5%), парафренний синдром – у 9 (8,8%), синдром вербального галюцинозу – у 10 (9,8%), гебефренний синдром – у 6 (5,9%), сенесто-іпохондричний – у 9 (8,8%).

Всі хворі ПШ, що спостерігалися, були розподілені на 2 групи, рандомізовані за статтю, віком, клінічним варіантом перебігу шизофренії (F 20.00 або F20,01) і провідному психопатологічному синдрому. Пацієнти основної групи (52 особи) додатково до нейролептиків одержували комбінацію реамберину та циклоферону, хворі групи зіставлення (50 осіб) лікувалися лише традиційними препаратами.

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 3-5 днів поспіль (всього від 5 до 7 днів) [11]. 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 1-2 місяців поспіль [19]. Згідно з нашими попередніми даними, саме така схема введення реамберину та циклоферону забезпечувала оптимальний коригуючий ефект в плані нормалізації біохімічних та імунологічних показників хворих ПШ з наявністю ТР. В ході лікування за допомогою комбінації реамберину та циклоферону психотропні препарати призначалися хворим відповідно до діагнозу і варіанту клінічного перебігу ПШ в середньотерапевтичних дозах [6], однотипово як у хворих основної групи так і у пацієнтів групи зіставлення.

Реамберин – сучасний інфузійний препарат з детоксикауючою, 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 [11]. 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 (протівірусної, імуномодулюючої, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної). Препарат індукує високі титри α -, β - та γ -інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи (слизова оболонка тонкого відділу кишечника, селезінка, печінка, легені), проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр

[19]. Імуномодулюючий ефект циклоферону виражається в активації фагоцитозу, природних килерних 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 при кишкових інфекціях. Встановлена ефективність препарату в комплексній терапії гострих і хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій а також як компонента імунотерапії [20]. Крім того, циклоферон спроможний пригнічувати аутоімунні реакції, володіє протизапальним і знеболюючим ефектами [19, 20]. Препарат добре проникає у кров з місця введення, циркулює в організмі у вільному і/або зв'язаному з білками стані та виводиться переважно нирками [20]. 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) [23], вираженість психозу і результативність його купірування оцінювалася за шкалою глобального клінічного враження CGI. Разом із загальноклінічними дослідженнями у обстежених хворих в динаміці вивчали інтерфероновий статус: концентрацію сироваткового ІФН (СІФ), а також вміст α -ІФН і γ -ІФН у крові [9]. Дослідження інтерферонового статусу здійснювали на обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція).

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 Stadia 6.1/prof та Statistica). При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях [21].

Одержані результати та їхній аналіз. Клінічні спостереження показали, що в основній групі хворих ПШ (які отримували додатково до психотропних препаратів реамберин та циклоферон) позитивний ефект лікування нерідко виявлявся вже через 3-4 дні від початку введення препаратів (на фоні лікування нейролептиками) і був чітко виражений до кінця 2-ої або початку 3-її тижні з моменту призначення циклоферону. При цьому ефективність реамберину та циклоферону була більш значнішою при наявності у хворих явищ апатичної депресії, адинамії, млявості, а також рудиментарної кататонічної симптоматики. Таким чином, найраніше виявлявся психостимулюючий ефект циклоферону. Показово, що введення циклоферону хворим ПШ з вираженою асенізацією або депресивним станом забезпечувало поліпшення загального самопочуття пацієнтів, істотно покращувався їхній психоемоційний статус, підвищувався життєвий тонус, зростав інтерес до оточуючого, вони починали цікавитися родичами, знайомими, значно розширювався круг їх інтересів в повсякденному житті.

У низці випадків нами відмічено, що застосування комбінації реамберину та циклоферону на фоні продовжуючого прийому нейролептиків забезпечувало обрив явищ вербального галюцинозу. Відмічена також позитивна вивчаємої комбінації

препаратів на депресивно-параноїдну, кататоно-галюцинаторну і в декілька меншого ступеня – сенесто-іпохондричну симптоматику у хворих на ПШ, що спостерігалися. Слід також відзначити, що при лікуванні реамберином та циклофероном впродовж 1 місяця і більш поступово формується клінічно виражений ефект в плані зменшення екстрапірамідних порушень у хворих на терапевтично резистентну шизофренію, що дозволило нам у ряді випадків понизити дозування застосовувалися як коректори холінолітиків. Цей вперше виявлений нами клінічний ефект циклоферону вельми важливий для клінічної психіатрії, оскільки більшість звиваних в даний час при лікуванні шизофренії нейролептиків сама по собі здатна викликати екстрапірамідні порушення. Клінічний аналіз ефективності реамберину та циклоферону показав, що в цілому у більшості пацієнтів основної групи, які спостерігалися нами, з ТР і наявністю депресивного стану спочатку наголошувався психостимулюючий ефект і усувалися депресивні прояви, лікувалися явища нейролепсії, після чого через деякий проміжок часу (частіше через 7-10 днів) зникали також і продуктивні симптоми.

Через 4 тижні після початку введення реамберину та циклоферону в основній групі хворих на ПШ з 52 пацієнтів у 33 (63,5%) досягнутий значний терапевтичний ефект (добрі результати лікування), у 10 (19,2%) – був задовільний ефект, 6 (11,5%) – лише незначний ефект і ще у 4 пацієнтів (5,8%) – ефект відсутній. У цих трьох хворих на ПШ з безперервно-прогресивним варіантом захворювання зберігалася галюцинаторно-маревна симптоматика, вираженого клінічного поліпшення у них не було. Таким чином, сумарно добрий та задовільний ефект був доступний у 43 пацієнтів (82,7%) від загального числа хворих на ПШ з наявністю ТР, які отримували лікування реамберином та циклофероном. У групі зіставлення з 50 хворих на ПШ з наявністю ТР протягом 4 тижнів лікування лише нейролептиками (без

використовування реамберину та циклоферону) значне поліпшення психічного стану відмічено тільки у 5-ти (10,0%) та задовільний ефект був досягнутий у 11 пацієнтів (22,0%), відсутність клінічно видимого ефекту мала місце у 27 хворих (54%), подальше погіршення психічного статусу відмічене у 7 (14,0%) пацієнтів. Отже, хороший і задовільний ефект лікування за допомогою комбінації реамберину та циклоферону був досягнутий у 43 (82,7%) пацієнтів основної групи, що свідчило про подолання у них ТР. У групі зіставлення позитивний ефект лікування досягнутий у 15 хворих (30,0%), тобто в 2,76 рази рідше, при цьому добрий клінічний ефект лікування у хворих, що отримували реамберин та циклоферон виявлявся в 6,4 рази частіше, ніж в групі зіставлення ($P < 0,001$). При цьому в основній групі хворих на ПШ з наявністю ТР (яким вводився реамберин та циклоферон) ні у одного хворого не відмічено небажаних побічних ефектів препарату або ж подальшого погіршення психічного статусу. Клінічний ефект в основній групі хворих був відсутній лише у 4 пацієнтів (5,8%). У групі зіставлення, де хворі одержували тільки нейролептики, клінічний ефект відсутній більш ніж в половині спостережень (54%), тобто в 9,3 рази частіше, ніж в основній групі, яка отримувала реамберин та циклоферон ($P < 0,001$), а у 7 пацієнтів (14,0%) відмічено подальше погіршення психічного статусу. Одержані дані свідчать про доцільність і перспективність застосування реамберину та циклоферону в комплексній терапії у хворих ПШ з наявністю ТР з метою її подолання. Раніше нами було встановлено, що в патогенетичному плані формування ТР до певної міри пов'язане з порушеннями в системі інтерферогенезу [7]. Тому представлялося дуже цікавим вивчити вплив циклоферону на ІФН статус хворих ПШ.

Вихідні показники інтерферонового статусу у хворих на ПШ з наявністю ТР характеризувалися істотним зниженням концентрації СІФ, а також як α -, так і γ -ІФН у периферійній крові (таблиця 1).

Таблиця 1. Показники інтерферонового статусу у хворих на ПШ з наявністю ТР до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих ПШ з наявністю ТР		P
		Основна (n=52)	Зіставлення (n=50)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	0,99±0,06****	0,96±0,08***	>0,1
α -ІФН, МО/мл	320±8	168±6,5***	176±7,2***	>0,05
γ -ІФН, МО/мл	48,0±3,2	25,5±2,3**	26,9±2,6**	>0,05

Примітка: в таблиці 1 і 2 достовірність відмінностей у порівнянні з нормою: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$. Стопчик P – вірогідність розбіжностей між основною групою і групою зіставлення.

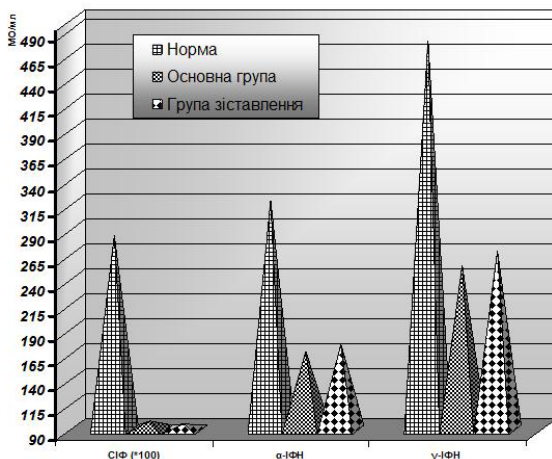


Рис. 1. Показники інтерферонового статусу у хворих на параноїдну шизофренію з наявністю терапевтичної резистентності до початку лікування

З таблиці 1 видно, що вихідна (до початку лікування) концентрація СІФ нижча за норму в 2,9 рази в основній групі і 3 рази в групі зіставлення. Рівень α -ІФН у крові хворих в основній групі в 1,9 рази нижче за норму та в групі зіставлення в 1,8 рази нижче показника норми. При цьому достовірних відмінностей між вихідними показниками ІФН статусу в обох групах хворих на ПШ з ТР не знайдено ($P > 0,05$).

Отже, початкові показники ІФН статусу у обстежених хворих ПШ з наявністю ТР характеризувалися істотним зниженням концентрації СІФ і пригнічення інтерферогенезу, про що свідчить значне (в порівнянні з нормою) зменшення вмісту як α -, так і γ -ІФН у крові хворих (рис. 1). Повторне вивчення ІФН статусу через 4 тижні з моменту початку введення циклоферону хворим основної групи показало, що досліджені показники у осіб, що одержали циклоферон істотно покращали (таблиця 2).

З таблиці 2 видно, що в основній групі концентрація СІФ зросла за цей період у середньому в 2,3 рази, тоді як в групі зіставлення – тільки в 1,3 рази в порівнянні з вихідним рівнем. У результаті кратність розбіжностей рівня СІФ в основній групі і групі зіставлення склала 1,8 рази ($P < 0,01$). Підвищився

також вміст α -ІФН та γ -ІФН, особливо у хворих основної групи. За період лікування рівень α -ІФН і γ -ІФН в основній групі досягли нижньої межі норми, тоді як в групі зіставлення показник α -ІФН був у цей період обстеження в середньому в 1,7 рази нижче за норму ($P < 0,01$) і γ -ІФН – в 1,6 рази ($P < 0,01$).

Таблиця 2. Показники інтерферонового статусу у хворих на ПШ з наявністю ТР наприкінці першого місяця лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих ПШ з наявністю ТР		P
		Основна (n=52)	Зіставлення (n=50)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	2,28±0,09*	1,25±0,08***	>0,1
α -ІФН, МО/мл	320±8	286±9,2	192±7,5**	>0,05
γ -ІФН, МО/мл	48,0±3,2	38,2±2,5	29,2±2,4**	>0,05

Отримані дані свідчать, що застосування комбінації реамберину та циклоферону сприяє нормалізації інтерферонового статусу хворих на ПШ з наявністю ТР. Індивідуальний аналіз показав, що найзначніша позитивна динаміка показників інтерферонового статусу досягнута у пацієнтів з добрим клінічним ефектом лікування.

на ПШ з ТР до нейролептиків.

Отже, отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації реамберину та циклоферону до лікувального комплексу у хворих на ПШ з наявністю ТР.

Висновки: 1. Включення детоксуючого засобу реамберину та індуктору синтезу ендogenous інтерферону – циклоферону в програму комплексної терапії хворих на параноїдну шизофренію додатково до психотропних препаратів сприяє подоланню терапевтичної резистентності до нейролептиків і досягненню добрих або задовільних результатів лікування більше, ніж у 82,7% пацієнтів (у групі зіставлення тільки у 30,0% хворих).

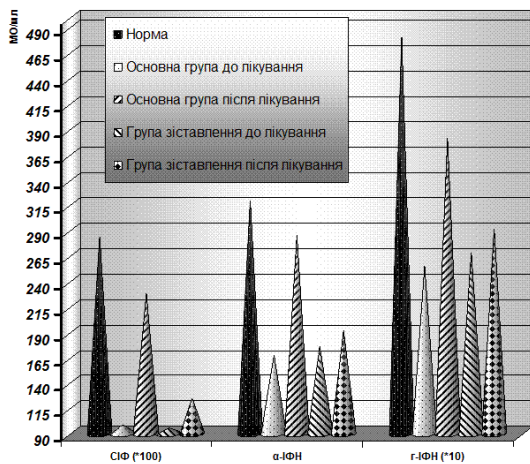


Рис. 2. Показники інтерферонового статусу у хворих, що спостерігалися, до кінця першого місяця лікування.

2. Призначення хворим на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю комбінації реамберину та циклоферону обумовлює психостимулюючий ефект при наявності депресії, ліквідацію або зниження проявів астенії, зменшення вираженості екстрапірамідних порушень, а у ряді випадків навіть забезпечує обрив явищ вербального галюцинозу.

Таким чином, можна вважати, що одним з фармакологічних механізмів дії як реамберину, так і циклоферону, є сприяння подоланню ТР у хворих ПШ по відношенню до нейролептиків, полягає в нормалізації ІФН статусу. Видно, разом зі встановленими раніше імунокорегуючим і детоксуючим дією препарату у хворих на шизофренію, це один з основних механізмів дії комбінації реамберину та циклоферону, як препаратів вибору для використання в комплексній терапії хворих ПШ з терапевтичною резистентністю (рис. 2).

3. Одним з істотних механізмів фармакологічної дії реамберину та циклоферону у хворих на ПШ з наявністю ТР разом з імунокорегуючими і детоксуючим, є відновлення інтерферонового статусу хворих, що характеризується нормалізацією рівня сироваткового ІФН і вмісту у крові як α -, так і γ -ІФН. Тому можна вважати, що саме цей аспект фармакологічної дії даної комбінації препаратів є важливим у патогенетичному плані при лікуванні хворих на ПШ, та саме він сприяє подоланню ТР до нейролептиків.

За даними нашого багаторічного досвіду використання реамберину та циклоферону, вони не викликають алергічних проявів або яких-небудь інших негараздів навіть при тривалих курсах введення []. Тому можна вважати клінічно доцільним і перспективним використанням комбінації реамберину та циклоферону в лікувальному комплексі хворих на ПШ з наявністю ТР як засобів, що сприяють відновленню імунологічного гомеостазу і інтерферонового статусу, а в клінічному плані – подоланню резистентності хворих

4. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним включення до лікувального комплексу у хворих на ПШ з наявністю до ТР комбінації реамберину та циклоферону з метою подолання резистентності до психотропних препаратів та покращення результатів лікування у клінічному плані.

5. У подальшому планується вивчити вплив реамберину та циклоферону на деякі інтимні механізми обміну речовин у хворих на ПШ з наявністю ТР, зокрема на синтез оксиду азоту, оскільки оксид азоту (NO) є одним з найголовніших регуляторів внутрішньоклітинного метаболізму та міжклітинних взаємовідносин.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Вплив комбінації реамберину та циклоферону на рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на

параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю / Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, Л.Л. Погребняк

- // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 162-166.
2. Ефективність комбінації реамберину та циклоферону в корекції синдрому гіпоенергетизма у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків / **Н.О. Марута, Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, Є.В. Височин** // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 97-102.
 3. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / Під ред. **Б.В. Михайлова, С.І. Табачнікова, О.К. Напресенка, В.В. Домбровської** // Новини української психіатрії. – Харків, 2003. – Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm>.
 4. **Кутько І.І.** Оцінка ефективності нового препарату реамберина в корекції метаболічних розладів при ліченні больних параноїдною шизофренією / **І.І. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас** // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2005. – № 2 (8). – С. 59-64.
 5. **Кутько І.І.** Нові можливості в корекції метаболічних порушень у больних шизофренією / **І.І. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас** // Новини медицини і фармакології. – 2005. – № 19 (179). – С. 19-20.
 6. **Кутько І.І.** Терапевтична резистентність при шизофренії і шляхи її подолання / **І.І. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас** // Новини медицини і фармації. – 2006. – № 10 (192). – С. 18-19.
 7. **Кутько І.І.** Метаболічні порушення у больних шизофренією і раціональні підходи до їх корекції / **І.І. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас** // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 5. – С. 223-230.
 8. **Марута Н.А.** Особливості манифеста різних форм шизофренії (діагностика і принципи терапії) / **Н.А. Марута, А.Н. Бачериков** // Міжнародний медичний журнал. – 2002. – № 1-2. – С. 46-52.
 9. Микрометод визначення інтерферонового статусу людини в пробах цільової крові / **І.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатська, Е.П. Трофименко, Е.В. Ковалюк** // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 1. – С. 34-37.
 10. **Рачкаускас Г.С.** Реамберин як засіб корекції «метаболічної» інтоксикації і перекисного окислення ліпідів у больних шизофренією / **Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов** // Нове в ліченні шизофренії: сб. научних трудов. – Харків, 2005. – Ч. 2. – С. 82-88.
 11. Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.
 12. Реамберин в клінічній психіатрії і наркології: методичні рекомендації / **І.І. Кутько, В.М. Фролов,**
 - Г.С. Рачкаускас, К.А. Шаповалов.** – Харків, 2006. – 22 с.
 13. **Терешина І.Ф.** Вплив реамберину на динаміку імунних показників у хворих на параноїдну шизофренію в період диспансерного нагляду / **І.Ф. Терешина** // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 163-165.
 14. **Терешина І.Ф.** Оцінка ефективності реамберина в профілактиці розвитку рецидивів параноїдної шизофренії / **І.Ф. Терешина, Г.С. Рачкаускас** // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 141-144.
 15. **Фролов В.М.** Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев** // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159-161.
 16. **Фролов В.М.** Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко** // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116-118.
 17. **Фролов В.М.** Клиническая иммунология шизофрении / **В.М. Фролов, И.И. Кутько, Г.С. Рачкаускас.** – Харьков; Луганск: Элтон, 2005. – 620 с.
 18. **Фролов В.М.** Эффективность циклоферона при лечении нервно-психических расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и его влияние на иммунологические показатели / **В.М. Фролов, И.И. Кутько, И.М. Скальга** // Проблемы экол. та мед. генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 1995. – Вип. 4 (6). – С. 59-65.
 19. Циклоферон: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.
 20. Циклоферон: фармакологічне діяння і перспективи його застосування в психіатрії і наркології: метод. рекомендації / **І.І. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, И.М. Скальга** [и др.] – Харків, 1988. – 36 с.
 21. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев.** – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМЕДА, 2005. – 292 с.
 22. **Beneke M.** Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments / **M. Beneke** // Pharmacopsychiatry. – 1992. – № 25. – P. 171-176.
 23. **Guy W.** ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology / **W. Guy** // Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – P. 218-222.
 24. **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. Динаміка показників інтерферонового статусу крові у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при застосуванні комбінації реамберину та циклоферону // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 126-130.

Включення комбінації реамберину та циклоферону в програму комплексної терапії хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) додатково до психотропних препаратів сприяє подоланню терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків, а також зумовлює психостимулюючий ефект, ліквідацію явищ астенії, зменшення вираженості екстрапірамідних порушень, а в ряді випадків навіть забезпечує обрив явищ вербального галюцинозу. Одним з суттєвих механізмів фармакологічної дії комбінації реамберину та циклоферону у хворих на ПШ з наявністю ТР є нормалізація інтерферонового статусу пацієнтів, що характеризується підвищенням рівня сироваткового ІФН та вмісту в крові як α -, так і γ -ІФН.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, реамберин, циклоферон, інтерфероновий статус.

Марута Н.А., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М. Динаміка показників інтерферонового статусу крові у больних параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю при застосуванні комбінації реамберина і циклоферона // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 126-130.

Включення комбінації реамберина і циклоферона в програму комплексної терапії больних параноїдною шизофренією (ПШ) додатково до психотропних препаратів сприяє подоланню терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків, а також зумовлює психостимулюючий ефект, ліквідацію явищ астенії, зменшення вираженості екстрапірамідних порушень, а в ряді випадків навіть забезпечує обрив явищ вербального галюцинозу. Одним з суттєвих механізмів фармакологічного діяння комбінації реамберина і циклоферона у больних ПШ є нормалізація інтерферонового статусу пацієнтів, що характеризується підвищенням рівня сироваткового ІФН та вмісту в крові як α -, так і γ -ІФН.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, реамберин, циклоферон, интерфероновый статус.

Maruta N.O., Rachkauskas G.S., Frolov V.M. Dynamics of indexes of interferon status of blood of patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance at application of combination reamberin and cycloferon // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 126-130.

Including of combination of reamberin and cycloferon in the program of complex therapy of patients with schizophrenia additionally to psychotropic preparations is instrumental in overcoming of therapeutic resistant to neuroleptic, and also stipulates a psychostimulate effect, liquidation of the phenomena of asthenia, diminishment of expressed of extrapyramidal violations, and in a number of cases even hallucination provides the precipice of the phenomena of verbal hallucination. One of substantial mechanisms of pharmacological action of combination of reamberin and cycloferon at the patients with PS with TR presence is renewal of interferon status of patients, that is characterized by normalization of level of serum IFN and interferonproduction activity of lymphocytes of peripheral blood both in relation to α - and γ -IFN.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistant, reamberin, cycloferon, interferon status.

Надійшла 29.09.2011 р.
Рецензент: проф. С.Є.Казакова