УДК 616.895.4-092:612.012.1.015

Н. А. Марута, *д-р мед. наук, проф., зам. директора по НИР, зав. отд. неврозов и пограничных состояний, главный психиатр Украины,*
Г. С. Рачкаускас, *д-р мед. наук, проф., Заслуженный врач Украины,*
В. М. Фролов, *д-р мед. наук, проф., Заслуженный деятель науки и техники Украины,*
Е. В. Высочин, *врач*
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков);
ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (г. Луганск);
Луганская областная клиническая психоневрологическая больница (г. Луганск)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ РЕАМБЕРИНА И ЦИКЛОФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К НЕЙРОЛЕПТИКАМ

Установлено, что у больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам отмечается существенное снижение уровня АТФ, на фоне повышения концентрации АДФ и АМФ, а также нарушения со стороны показателей макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС), что свидетельствовало о наличии синдрома гипоэнергетизма и незавершенности фагоцитарной реакции с угнетением функционального состояния МФС в целом. Включение в комплекс лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам комбинации современного детоксицирующего препарата реамберина и иммуноактивного средства циклоферона способствует более быстрой и качественной нормализации как клинической картины, так и изученных биохимических и иммунологических показателей.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, аденилова система, макрофагальная фагоцитирующая система, реамберин, циклоферон, лечение.

Шизофрения в современных условиях имеет существенное медицинское и социальное значение, что связано с широким распространением этого эндогенного психоза, частота которого в общей популяции населения экономически развитых стран составляет от 1 до 3 %, хроническим течением заболевания, сохранением дефекта психического статуса после ликвидации острых психических расстройств, который может существенно ограничивать общую работоспособность и профессиональную пригодность пациентов, снижать их качество жизни [9]. Проблема терапевтической резистентности (ТР) к нейролептикам при шизофрении является одним из наиболее актуальных вопросов современной клинической психиатрии [7]. Установлено, что частота формирования ТР составляет от 30 до 35 % среди больных параноидной шизофренией (ПШ), госпитализированных в психиатрические стационары, имеет тенденцию к дальнейшему росту [9]. Поэтому проблема преодоления ТР к нейролептикам у больных шизофренией весьма актуальна в повседневной практической деятельности врача-психиатра.

В результате многочисленных исследований было установлено, что в механизмах формирования ТР к нейролептикам у больных шизофренией существенное место занимают выраженные нарушения со стороны показателей иммунного и метаболического гомеостаза [5, 7, 8], что послужило основанием для применения в комплексе лечения пациентов с наличием ТР препаратов, способствующих коррекции этих патологических состояний. В основе нарушений метаболического гомеостаза у больных ПШ с наличием ТР лежат клинико-биохимические синдромы эндотоксикоза и гипоэнергетизма [8, 18], которые рассматриваются в классической клинической нейробиохимии в качестве типовых биохимических синдромов патогенеза эндогенных психозов [12]. Поэтому при разработке рациональных подходов к преодолению ТР у больных ПШ мы обратили внимание на необходимость ликвидации эндогенной «метаболической» интоксикации [8] и гипоэнергетизма [18], вследствие чего будут созданы условия для коррекции иммунных показателей в условиях элиминации токсических агентов из крови больных и повышения энергообеспеченности органов и тканей, в том числе иммунной системы организма. В ходе создания терапевтической программы преодоления ТР к нейролептикам у больных ПШ наше внимание привлекла возможность применения комбинации современного детоксицирующего препарата реамберина [13, 16] и иммуноактивного средства циклоферона [19]. Следует подчеркнуть, что именно авторы данной работы являются инициаторами использования реамберина и циклоферона в психиатрической клинике [14, 20] и до настоящего времени накопили больше чем двадцатилетний опыт применения данных препаратов в комплексной терапии и медицинской реабилитации больных ПШ, ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с нервно-психическими расстройствами, пациентов с синдромами хронической усталости, повышенной утомляемости, психоэмоционального выгорания и лиц с другой психиатрической и пограничной нервно-психической патологией [1, 4, 6, 11, 16].

Целью работы было изучение влияния комбинации реамберина и циклоферона на показатели аденилової системы и фагоцитарную активность моноцитов у больных ПШ с ТР к нейролептикам.

Под наблюдением находились 73 пациента с диагнозом ПШ при наличии у них ТР к нейролептикам. При этом наличие ТР к нейролептикам констатировалось в тех случаях, когда на протяжении 2 месяцев и более при осуществлении адекватно подобранной психофармакотерапии с применением современных нейролептиков полностью отсутствовал или отмечался лишь очень незначительный клинически видимый терапевтический эффект лечения [7]. Среди обследованных пациентов было 47 мужчин (64,4 %) и 26 женщин (35,6 %). ПШ с беспрерывно-прогредиентным вариантом клинического течения заболевания (F 20.00 в соответствии с МКБ-10) была диагностирована у 33 больных (45,2 %); приступообразно-прогредиентный вариант течения ПШ (F 20.01) был у 40 пациентов (54,8 %) [3,25]. Все обследованные больные ПШ с наличием ТР были распределены на 2 группы, рандомизированы по полу, возрасту, клиническому варианту течения шизофрении

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

и ведущему психопатологическому синдрому. Пациенты основной группы (37 больных) дополнительно к нейролептикам получали комбинацию реамберина и циклоферона, больные группы сопоставления (36 человек) лечились лишь традиционными психотропными препаратами.

Реамберин назначали внутривенно в виде инфузий по 400 мл 2 раза в день первые 1—2 дня и далее по 400 мл 1 раз в сутки еще 3—5 дней подряд (всего от 5 до 7 дней). Циклоферон вводили внутримышечно в виде 12,5 % раствора по 2 мл 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд, дальше осуществляли еще 10 инъекций препарата по 2 мл через день. Потом на протяжении 30—40 дней больным вводили поддерживающую дозу циклоферона — по 2 мл 12,5 % раствора 1 раз в 3 дня, или же циклоферон назначали в таблетированной форме — по 100 мг препарата внутрь 2 раза в неделю в течение 1—2 месяцев подряд. Согласно нашим предыдущим данным, именно такая схема введения реамберина и циклоферона обеспечивала оптимальный корригирующий эффект в плане нормализации биохимических и иммунологических показателей больных ПШ с наличием ТР [12, 21]. В ходе лечения с использованием комбинации реамберина и циклоферона психотропные препараты назначались больным в соответствии с диагнозом и вариантом клинического течения шизофрении в среднетерапевтических дозах.

Реамберин — современный инфузионный препарат с детоксицирующим, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Главный фармакологический эффект реамберина обусловлен наличием в его составе 1,5 % соли янтарной кислоты — сукцината натрия, которая способна усиливать процессы окислительного фосфорилирования в цикле Кребса, и вследствие этого существенно увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений — АТФ и креатин фосфата [13], что и обеспечивает ликвидацию синдрома гипоэнергетизма [18]. Реамберин способен также активировать ферменты системы антиоксидантной защиты и тормозить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявлять четко выраженное мембраностабилизирующее действие, вследствие чего он является цитопротектором и органопротектором [14]. Реамберин зарегистрирован в Украине в качестве лекарственного препарата (регистрационное удостоверение № UA/0530/01/01) и разрешен к клиническому применению Приказом МОЗ Украины № 65 от 09.02.2004 г.

Циклоферон — низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона, который определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой) [19]. Препарат индуцирует высокие титры α-, β- и γ-интерферона в органах и тканях, которые содержат лимфоидные элементы. Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в активации фагоцитоза, естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях разного происхождения [20]. Кроме того, циклоферон способен угнетать аутоиммунные реакции, обладает противовоспалительным и обезболивающим эффектами [19]. Циклоферон зарегистрирован в Украине в качестве лекарственного препарата (регистрационное удостоверение № UA/7671/01/01) и разрешен к клиническому применению Приказом МОЗ Украины № 22 от 22.01.2008 г.

Оценку продуктивных и вторичных негативных расстройств у обследованных больных проводили в соответствии со шкалой PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [24], выраженность психоза и результативность его купирования оценивалась по шкале глобального клинического впечатления CGI [22, 23]. Дополнительное лабораторное обследование включало изучение показателей адениловой системы. Для этой цели использовали метод тонкослойной хроматографии с определение содержания в гомогенате эритроцитов периферической крови адениловых нуклеотидов — АТФ, АДФ и АМФ на специальных пластинах «Silufol» [2]. В качестве субстрата для исследования адениловых нуклеотидов применяли гомогенат эритроцитов венозной крови наблюдавшихся пациентов; при этом подсчитывали энергетический заряд эритрона (ЭЗЭ) как соотношение: ЭЗЭ = АТФ/(АДФ + АМФ) [15]. Проводили также изучение состояния макрофагальной фагоцитарной системы (МФС) путем анализа фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови [5]. Исследование ФАМ проводили оригинальным чашечковым методом [17]; при этом в качестве тест-объекта использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505. Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс переваривания (ИП) и индекс аттракции (ИА) [5, 17].

Статистическую обработку полученных результатов исследования поводили на персональном компьютере Intel Core i7 2,66 GHz с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica). При этом учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [21].

Все обследованные больные находились в условиях специализированного психиатрического стационара, их состояние характеризовалось достаточной остротой психоза (сумма баллов по шкале PANSS в среднем в обеих группах больных была выше 100 баллов) с выраженным психомоторным возбуждением и наличием агрессивности. В соответствии со шкалой CGI в обеих группах преобладали больные с выраженными психическими расстройствами. У всех пациентов на момент начала терапии наблюдалось обострение параноидной, в первую очередь галлюцинаторно-бредовой симптоматики (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой и явилась поводом к госпитализации.

При проведении специального биохимического обследования больных ПШ с ТР к нейролептикам было установлено, что в большинстве случаев до начала проведения лечения выявлялись существенные нарушения со стороны показателей адениловой системы, из которых наибольшее значение имело существенное снижение содержание АТФ в крови. Уровень других макроэргических соединений (АДФ и АМФ) компенсаторно повышался, т. е. У больных ПШ с ТР к нейролептикам формировался дисбаланс адениловых нуклеотидов (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация адениловых нуклеотидов в крови больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам до начала лечения (*M* ± *m*)

Показатели адениловой системы	Норма	Группы больных ПШ с ТР		*P*
		основная (*n* = 37)	сопоставления (*n* = 36)	
АТФ, мкмоль/л	650 ± 7,0	501 ± 6,5***	512 ± 7,5***	> 0,05
АДФ, мкмоль/л	232 ± 5,0	274 ± 5,8**	277 ± 6,0**	> 0,05
АМФ, мкмоль/л	53 ± 3,0	102 ± 4,2***	99 ± 3,5***	> 0,05
ЭЗЭ	2,28 ± 0,05	1,33 ± 0,03***	1,36 ± 0,03***	> 0,05

Примечания: в таблицах 1—4 столбик *P* отображает вероятность разницы между показателями в основной группе и группе сопоставления; вероятность разницы относительно нормы: * — при *P* < 0,05, ** — *P* < 0,01, *** — *P* < 0,001.

Из таблицы 1 видно, что до начала проведения лечебных мероприятий у обследованных больных ПШ с ТР основной группы наблюдается выраженное снижение содержание АТФ в гемолизате венозной крови — в среднем до (501 ± 6,5) мкмоль/л, т. е. в 1,3 раза в сравнении с нормой. При этом одновременно отмечается увеличение уровня АДФ — в среднем в 1,8 раза — до (274 ± 5,8) мкмоль/л (*P* < 0,01) и АМФ — до (102 ± 4,2) ммоль/л, то есть в 1,92 раза (*P* < 0,001). Интегральный показатель ЭЗЭ в этой группе обследованных был снижен в среднем в 1,84 раза (*P* < 0,001).

У больных группы сопоставления до начала лечения имели место аналогичные изменения показателей энергетического обмена, а именно снижение содержания АТФ в гемолизате венозной крови в среднем до (512 ± 7,5) мкмоль/л, то есть в 1,27 раза в сравнении с нормой (*P* < 0,001) на фоне увеличения уровня АДФ в среднем в 1,17 раза (*P* < 0,01) и АМФ в 1,9 раза (*P* < 0,01). Интегральный показатель ЭЗЭ у больных группы сопоставления был снижен в среднем в 1,7 раза (*P* < 0,001).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о существенных сдвигах со стороны адениловой системы, которые характеризуются, прежде всего, выраженным снижением содержания в крови основного макроэргического соединения — АТФ, что и обуславливает формирование синдрома гипоэнергетизма у больных ПШ с наличием ТР. Умеренный рост содержания в гомогенате эритроцитов АДФ и значительное увеличение содержания АМФ может быть оценен двояко: во-первых, как компенсаторное в плане предшественников ресинтеза АТФ по схеме АМФ → АДФ → АТФ и, во-вторых, как следствие усиленной утилизации клеточными элементами АТФ при недостаточной скорости ресинтеза этого основного макроэргического соединения [12]. Возможно, что имеют место оба механизма формирования сдвигов со стороны адениловой системы и энергетического метаболизма в целом. Выявленное же нами весьма существенное снижение ЭЗЭ у больных ПШ с ТР к нейролептикам свидетельствует о наличии синдрома гипоэнергетизма в его классическом понимании, т. е. о недостаточности энергообеспечения органов и тканей больных шизофренией, и прежде всего структур головного мозга, что и приводит в клиническом плане к падению энергетического потенциала [18].

При проведении иммунологического обследования было установлено, что показатели ФАМ до начала лечения как в основной группе больных ПШ с ТР к нейролептикам, так и в группе сопоставления были существенно снижены относительно нормы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели фагоцитарной активности моноцитов у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам до лечения (*M* ± *m*)

Показатели ФАМ	Норма	Группы больных ПШ с ТР		*P*
		основная (*n* = 37)	сопоставления (*n* = 36)	
ФИ, %	28,6 ± 0,8	17,1 ± 0,9***	18,4 ± 0,6***	> 0,05
ФЧ	4,0 ± 0,16	1,9 ± 0,2***	2,3 ± 0,13***	> 0,05
ИА, %	16,9 ± 0,6	10,4 ± 0,2**	11,3 ± 0,2**	> 0,05
ИП, %	26,5 ± 0,9	13,0 ± 0,7***	13,3 ± 0,1***	> 0,05

Как следует из таблицы 2, у всех обследованных нами пациентов имело место снижение всех проанализированных показателей ФАМ. ФИ в основной группе был снижен в среднем в 1,6 раза относительно нормы (*P* < 0,001), в группе сопоставления — в 1,6 раза (*P* < 0,001). ФЧ в основной группе в этот период исследования был снижен по отношению к норме в 1,9 раза (*P* < 0,001) и в группе сопоставления — в 1,8 раза (*P* < 0,001). ИА в основной группе больных ПШ с ТР к нейролептикам был в среднем в 1,6 раза ниже нормы (*P* < 0,01), и в группе сопоставления — в 1,5 раза (*P* < 0,01). ИП в обеих группах больных ПШ с наличием ТР был ниже нормы в среднем в 2,1 раза (*P* < 0,001).

Итак, у больных ПШ с ТР к нейролептикам обеих групп имело место существенное снижение всех фагоцитарных показателей, в особенности ИП, что свидетельствует о незавершенности фагоцитарной реакции. При сопоставлении уровня степени угнетения показателей ФАМ и снижения уровня АТФ у больных ПШ с ТР к нейролептикам установлено наличие определенных корреляционных взаимосвязей, в частности между ИП и содержанием АТФ (*r* = +0,689).

После проведенного лечения в основной группе больных ПШ с ТР к нейролептикам отмечалась четко выраженная позитивная динамика как со стороны клинической картины, так и относительно изученных биохимических и иммунологических показателей. По окончании курса лечения снижение рейтинга по шкале PANSS у пациентов основной группы составило 25 %. Позитивный эффект после проведенного лечения был зарегистрирован у 30 (81,1 %) пациентов основной группы, которые получали реамберин и циклоферон. Применение данной комбинации препаратов обусловливало в большей степени положительное влияние на позитивную, нежели на негативную симптоматику.

В основной группе больных ПШ с ТР к нейролептикам редукция баллов позитивных симптомов составляла по шкале PANSS на момент завершения основного курса терапии 53 %, а негативных симптомов — 34 %. В то же время в группе сопоставления из 36 больных у 8 (22,2 %) было зарегистрировано даже некоторое клиническое ухудшение, отмеченное и по шкале CGI. При анализе клинико-психопатологических данных было установлено, что у 3 из числа этих пациентов ухудшение наступило в результате усиления галлюцинаторно-параноидной симптоматики и у 2 больных определялось существенное нарастание уровня тревоги.

Уровень тяжести психотического состояния по шкале CGI у больных основной группы до начала лечения составил 6,02 и группы сопоставления — 6,03 соответственно. Лечение с применением реамберина и циклоферона снизило интенсивность психотических расстройств у больных основной группы в среднем до уровня (3,5 ± 0,4) баллов, а в группе сопоставления в ходе лечения этот показатель снизился лишь до (5,5 ± 0,3) баллов ($p < 0,05$).

При изучении показателей адениловой системы на момент завершения лечения было установлено, что у больных ПШ с ТР к нейролептикам основной группы отмечалась их практически полная нормализация (табл. 3).

Таблица 3

Содержание адениловых нуклеотидов в крови больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам после завершения лечения (*M* ± *m*)

Показатели адениловой системы	Норма	Группы больных ПШ с ТР		*P*
		основная (*n* = 37)	сопоставления (*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
ЭЗЭ	2,28 ± 0,05	2,25 ± 0,03	1,71 ± 0,05**	< 0,01

Действительно, концентрация АТФ в гомогенате эритроцитов у больных основной группы выросла по отношению к исходному уровню в среднем в 1,28 раза ($P < 0,01$) и достигла нижней границы нормы для данного показателя ($P > 0,05$). В то же время содержание АДФ и АМФ, напротив, снизилось до верхних границ нормы. В результате указанных изменений содержания адениловых нуклеотидов ЭЗЭ в основной группе повысился в ходе лечения по сравнению с исходным уровнем в среднем в 1,66 раза ($P < 0,01$) и достиг границ нормы.

У больных группы сопоставления при повторном биохимическом обследовании было установлено наличие лишь незначительной тенденции к повышению уровня АТФ: содержание этого макроэргического соединения в гомогенате эритроцитов увеличилось в среднем лишь в 1,03 раза по сравнению с исходным уровнем. При этом уровень АТФ оставался в среднем в 1,2 раза ниже нормы ($P < 0,01$). Таким образом, применение лишь общепринятого лечения не обеспечивало восстановления содержания АТФ в крови больных группы сопоставления, т. е. у них сохранялся клинико-биохимический синдром гипоэнергетизма. Уровень АДФ на момент завершения лечения у больных группы сопоставления соответствовал верхней границе нормы ($P > 0,05$). Концентрация АМФ в гомогенате эритроцитов больных группы сопоставления в ходе лечения снизилась в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем, однако оставалась в 1,32 раза выше нормы ($P < 0,05$). ЭЗЭ у больных ПШ с ТР к нейролептикам группы сопоставления в ходе лечения повысился в среднем в 1,26 раза по отношению к исходному уровню ($P < 0,05$), однако оставался в 1,33 раза ниже нормы ($P < 0,01$); т. е. при общепринятой терапии полного возобновления данного показателя не происходило.

При анализе показателей ФАМ было установлено, что в основной группе, получавшей реамберин и циклоферон, четко более выраженная позитивная динамика проанализированных фагоцитарных индексов (табл. 4).

Таблица 4

Показатели фагоцитарной активности моноцитов у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам после завершения лечения (*M* ± *m*)

Показатели ФАМ	Норма	Группы больных ПШ с ТР		*P*
		основная (*n* = 37)	сопоставления (*n* = 36)	
ФИ, %	28,6 ± 0,8	28,2 ± 0,6	22,9 ± 0,8*	< 0,05
ФЧ	4,0 ± 0,16	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,2*	< 0,05
ИА, %	16,9 ± 0,6	16,7 ± 0,2	13,4 ± 0,2*	< 0,05
ИП, %	26,5 ± 0,9	26,1 ± 0,2	20,8 ± 0,3**	< 0,01

Как видно из таблицы 4, у пациентов из основной группы отмечалась практически полная нормализация показателей, характеризующих состояние МФС ($P > 0,1$).

У пациентов группы сопоставления, которые получали лишь общепринятое лечение, ФИ повысился в 1,24 раза, но при этом был ниже нормы в среднем в 1,25 раза ($P < 0,05$); ФЧ увеличилось относительно исходного значения в 1,4 раза ($P < 0,05$), однако было в среднем в 1,25 раза ниже нормы ($P < 0,05$). ИА у больных группы сопоставления в ходе лечения повысился в 1,2 раза, однако при этом был меньше нормы в среднем в 1,26 раза ($P < 0,05$). ИП у больных группы сопоставления на момент завершения общепринятого лечения был ниже нормы в 1,33 раза ($P < 0,01$). Следовательно, применение лишь общепринятой терапии психотропными препаратами не обеспечивает нормализацию показателей ФАМ, в особенности ИП, что свидетельствует о сохранении незавершенности фагоцитарной реакции, а в более широком плане — о выраженном угнетении функционального состояния МФС, сохраняющемся после завершения курса лечения нейролептиками.

Таким образом, установлено, что у больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам основной группы отмечается ускорение и более полная ликвидация клинической симптоматики обострения ПШ, а в патогенетическом плане — нормализация биохимических и иммунологических показателей, которые характеризуют состояние адениловой системы и ФАМ. Полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности комбинации современного детоксицирующего препарата реамберин и иммуноактивного средства циклоферон в комплексе лечения больных ПШ с ТР к нейролептикам, что дает возможность считать патогенетически обоснованным и клинически целесообразным использование

данных препаратов в комплексе лечения больных шизофрений с наличием ТР.

Результаты проведенных исследований позволили сделать следующие выводы.

Клинически состояние обследованных больных характеризовалось четко выраженной остротой психоза (сумма баллов согласно шкале PANSS была выше 100 баллов) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью. По шкале CGI преобладали пациенты с выраженными психическими расстройствами, у которых на момент начала лечения наблюдалось обострение параноидной, в первую очередь галлюцинаторно-бредовой симптоматики (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой и явилась поводом для госпитализации.

При проведении биохимического обследования больных ПШ с ТР к нейролептикам установлено, что в большинстве случаев до начала проведения лечения имели место существенные нарушения со стороны показателей адениловой системы, из которых наибольшее значение имело существенное снижение содержание АТФ в крови обследованных больных, что свидетельствовало о наличии синдрома гипоэнергетизма. Уровень других макроэргических соединений (АДФ и АМФ) в большинстве случаев компенсаторно повышался, т. е. формировался дисбаланс адениловых нуклеотидов.

При проведении иммунологического обследования установлено, что показатели ФАМ до начала лечения были существенно снижены относительно нормы, в особенности ИП, что свидетельствовало о незавершенности фагоцитарной реакции и угнетении функционального состояния МФС в целом.

Анализ полученных клинических данных после завершения основного курса лечения позволил установить, что использование комбинации реамберина и циклоферона способствует улучшению клинических и лабораторных показателей. До окончания курса лечения снижение рейтинга по шкале PANSS у пациентов основной группы составило 25 %. Позитивный эффект после проведенного лечения был зарегистрирован у 30 (81,1 %) больных, которые были включены в основную группу и дополнительно получали реамберин и циклоферон. Применение данной комбинации препаратов способствовало в большей степени влиянию на позитивную, чем негативную симптоматику. В основной группе больных на ПШ с ТР к нейролептикам редукция баллов позитивных симптомов сложила по PANSS на момент окончания курса терапии 53 %, а соответственно негативных симптомов — 34 %. В группе сопоставления из 36 больных у 8 (22,2 %) было зарегистрировано даже некоторое клиническое ухудшение, отмеченное и по шкале CGI. При анализе клинико-психопатологических данных было установлено, что у 3 из этих пациентов ухудшение наступило в результате усиления галлюцинаторно-параноидной симптоматики и у 2 больных определялось выраженное нарастание тревоги.

При изучении показателей адениловой системы на момент завершения лечения было установлено, что у больных ПШ с ТР к нейролептикам основной группы (которые дополнительно получали реамберин и циклоферон) отмечалась практически полная нормализация изученных показателей. У больных группы сопоставления имела место лишь умеренная тенденция к повышению уровня АТФ, однако, уровень этого макроэргического соединения оставался в среднем в 1,23 раза ниже нормы, что свидетельствовало о сохранении синдрома гипоэнергетизма при использовании только общепринятых средств психофармакотерапии.

При анализе динамики показателей ФАМ у больных ПШ с ТР к нейролептикам основной группы (которые получали реамберин и циклоферон) в сравнении с пациентами группы сопоставления, получавшими только общепринятое лечение, было установлено, что в основной группе отмечалась нормализация полученных фагоцитарных показателей, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности МФС. В группе сопоставления динамика ФАМ была существенно меньше выражена и сохранились достоверно сниженными фагоцитарные показатели, в особенности ИП, что позволило констатировать незавершенность фагоцитарной реакции и сохранение угнетения функциональной активности МФС в целом.

Полученные данные позволяют считать целесообразным включение комбинации реамберина и циклоферона в комплекс лечения больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам.

Перспективой дальнейших исследований можно считать изучение влияния комбинации реамберина и циклоферона на интерфероновый статус больных параноидной шизофренией с наличием терапевтической резистентности к нейролептикам.

Список литературы

1. Вплив комбінації реамберина та циклоферона 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. Захарова, Н. Б. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол / Н. Б. Захарова, В. И. Рубин // Лабораторное дело. — 1980. — № 12. — С. 735—738.

3. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / за ред. Б. В. Михайлова, С. І. Табачнікова, О. К. Напреєнка, В. В. Домбровської // Новини української психіатрії. — Харків, 2003. — Режим доступу : http://www. psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm.

4. Кутько, И. И. Нарушение интерферонового статуса у больных параноидной шизофренией и его коррекция циклофероном / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // Таврический журнал психиатрии. — 2004. — Т. 8., № 4. — С. 31—33.

5. Кутько, І. І. Стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю / І. І. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // Український медичний альманах. — 2004. — Т. 8, № 6. — С. 73—78.

6. Кутько, И. И. Оценка эффективности нового препарата реамберина в коррекции метаболических расстройств при лечении больных параноидной шизофренией / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2005. — № 2 (8). — С. 59—64.

7. 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.

8. Кутько, И. И. Метаболические нарушения у больных шизофренией и рациональные подходы к их коррекции / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // Там само. — 2007. — Т. 10, № 5. — С.223—230.

9. 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.

10. Определение содержания адениловых нуклеотидов в крови методом тонкослойной хроматографии: методическое пособие для врачей-лаборантов / Н. Б. Захарова, В. И. Рубин, Н. И. Целик [2-е изд., перераб. и доп.] — Саратов, 2003. — 38 с.

11. Оценка эффективности реамберина в коррекции метаболических расстройств при лечении больных параноидной шизофренией / [Н. А. Марута, Г. С. Рачкаускас, В. М. Фролов и др.] // Український медичний альманах. — 2011. — Т. 14, № 3. — С. 114—118.

12. Полищук, И. А. Биохимические синдромы в психиатрии / И. А. Полищук. — Киев: Здоровья, 1967. — 136 с.

13. Реамберин: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.2004 р.

14. Реамберин в клинической психиатрии и наркологии: методические рекомендации / [И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас, К. А. Шаповалов]. — Харьков, 2006. — 22 с.

15. Рубин, В. И. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования / В. И. Рубин, Н. Б. Захарова, Н. И. Целик. — Саратов: изд-во СГМУ, 1992. — 132 с.

16. Терёшина, И. Ф. Оценка эффективности реамберина в профилактике развития рецидивов параноидной шизофрении / И. Ф. Терёшина, Г. С. Рачкаускас // Український медичний альманах. — 2005. — Т. 8, № 5. — С. 141—144.

17. Фролов, В. М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин // Лаборат. дело. — 1990. — № 9. — С. 27—29.

18. 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.

19. Циклоферон: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 22 від 22.01.2008 р.

20. Циклоферон: фармакологическое действие и перспективы его применения в психиатрии и наркологии: метод. рекомендации / [И. И. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас и др.] — Харьков, 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.

25. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. — WHO: World Health Organization, Geneva, 1992.

Надійшла до редакції 20.09.2011 р.

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

ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України» (м. Харків);

ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Луганськ);

Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня (м. Луганськ)

Ефективність комбінації реамберину та циклоферону в лікуванні хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю до нейролептиків

Встановлено, що у хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків відзначається істотне зниження рівня АТФ, на тлі підвищення концентрації АДФ і АМФ, а також порушення з боку показників макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), що свідчить про наявність синдрому гипоенергетизму та незавершеність фагоцитарної реакції з пригнобленням функціонального стану МФС в цілому. Включення до комплексу лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків комбінації сучасного детоксикуючого препарату реамберин і имуноактивного засобу циклоферон сприяє прискоренню досягнення якісної ремісії захворювання, а також нормалізації вивчених біохімічних та імунологічних показників.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, аденілова система, макрофагальна фагоцитуюча система, реамберин, циклоферон, лікування.

N. A. Maruta, G. S. Rachkauskas, V. M. Frolov, E. 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);

Luhansk regional clinical psychoneurological hospital (Luhan'sk)

Efficiency of combination reamberin and cyclopheron in treatment patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics

It is established, that at the patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics essential depression of level ATP, against rising of concentration ADP and AMP, and also disturbances from indicators macrophagal phagocytic system (MPS) that testified to presence of a syndrome of a hypoenergetism and incompleteness of phagocytic reaction with oppression condition MPS becomes perceptible. Including in a complex of treatment the patients PS with TR to neuroleptics combination modern detoxic preparation reamberin and immunoactive preparation cyclopheron promoted faster and qualitative normalisation both a clinical picture, and studied biochemical and immunologic indicators.

Key words: paranoid schizophrenia, adenyn system, macrophagal phagocytic system, reamberin, cyclopheron, treatment.