

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ СДВИГОВ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Профессор И.И. КУТЬКО, профессор В.М. ФРОЛОВ, доцент Г.С. РАЧКАУСКАС

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков,
Луганский государственный медицинский университет,
Луганская областная клиническая психоневрологическая больница*

На основании результатов изучения у больных с разными вариантами течения параноидной шизофрении динамики антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр установлена связь персистирующей вирусной инфекции с высокой частотой резистентности к стандартной психотропной терапии. Сделан вывод о перспективности применения интерферонов и их индукторов в комплексном лечении больных шизофренией.

В последние годы проблеме вирусной персистенции придается все большее значение в патогенезе многих хронических заболеваний, протекающих с поражением ЦНС и выраженным аутоиммунным компонентом, — рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и т.п. [1]. Выделена группа так называемых медленных инфекций, характерным патогенетическим фактором которых является поражение ЦНС, вызываемое прионами [2]. Кроме того, для фебрильной шизофрении доказано существенное этиопатогенетическое значение микробной интоксикации [3–5].

За предшествующие 15 лет для параноидной шизофрении четко установлено формирование выраженных иммунодефицитных состояний (ИДС) и активация аутоиммунных реакций [4, 6]; показано также наличие выраженной взаимосвязи между степенью иммунных сдвигов и возникновением терапевтической резистентности к психотропным препаратам у больных шизофренией [5, 7]. Это дает основание считать, что выявление патогенетических особенностей развития и прогрессирования ИДС у больных шизофренией будет иметь не только важное научно-теоретическое, но и вполне конкретное практическое значение для разработки лечебной тактики при данном страдании.

В этом плане наше внимание привлекла идея изучения возможной роли вирусной персистенции при шизофрении с учетом того, что некоторые вирусы, в частности вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), а также вирус Epstein–Barr (ВЭБ), обладают выраженной нейротропностью [7].

Целью работы было изучение динамики сывороточных антител к указанным вирусам у больных параноидной шизофренией, а также их взаимосвязи с некоторыми иммунными показателями и состоянием интерферонового статуса.

Под наблюдением находилось 188 больных параноидной шизофренией (84 мужчины и 104 женщины) в возрасте от 18 до 45 лет, проходивших госпитальное лечение по поводу обострения (рецидива) заболевания. Непрерывно-прогредиентный вариант (НПВ) течения шизофрении был диагностирован у 82 больных, приступообразно-прогредиентный (ППВ) — у 106. Лечение больных было общепринятым и включало

нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты и другие препараты соответственно общепринятым принципам использования психотропных препаратов [3, 8].

Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием у всех больных в динамике с интервалом 2–3 нед с момента обострения заболевания и до достижения ремиссии изучали ряд иммунологических и биохимических показателей. Лабораторные исследования включали изучение количества Т- (CD 3+), В (CD 22+)-лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD 4+) и Т-супрессоров/киллеров (CD 8+) в цитотоксическом тесте [9] с моноклональными антителами (МКАТ) фирмы «Ortho Diagnostic Systems Inc.» (США). Вычисляли иммунорегуляторный индекс как соотношение CD4/CD8. О функциональном состоянии Т-клеточного звена иммунитета судили по показателю реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с ФГА [10]. Направление иммунных сдвигов оценивали с помощью метода «иммунного компаса» [11]. Исследовали уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [2] и их молекулярный состав методом дифференцированной преципитации в 2, 3,5 и 6% растворах ПЭГ [12].

Анализировали состояние фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) чашечковым методом [13] с вычислением фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), индекса атракции (ИА) и индекса переваривания (ИП). В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505. О выраженности синдрома «метаболической интоксикации» (СМИ) судили по концентрации «средних молекул» (СМ) в крови [14]. Наличие антител классов IgM и IgG в сыворотке к ВПГ, ВЭБ и ЦМВ изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на лабораторном анализаторе фирмы «Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франция). Исследовали интерфероновый статус микрометодом [15] и оценивали концентрацию сывороточного интерферона (СИФ) и способность лимфоцитов периферической крови синтезировать α -ИФН и γ -ИФН в ответ на индукцию фитогемагглютинином. Полу-

ченные данные обрабатывали математически на персональном компьютере Celeron 400 А с использованием стандартных пакетов лицензионных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica [16].

Проведенные исследования позволили получить следующие результаты.

В период обострения заболевания антитела класса IgG к ВПГ были выявлены у 179 (95,2%), класса IgM — у 28 (34,1%) пациентов с НПВ и у 27 (25,5%) — с ППВ течения шизофрении. К моменту завершения стационарного лечения, т.е. через 1,5–2 мес со времени первичного обследования, антитела к ВПГ класса IgG выявлены у 180 (95,7%) больных, т.е. частота их обнаружения практически не изменилась. Антитела к ВПГ класса IgM выявились у 20 (24,4%) больных с НПВ и у 16 (15,1%) — с ППВ течения шизофрении. В период диспансерного обследования спустя 3–4 мес после выписки из стационара при обследовании методом ИФА антитела класса IgG к ВПГ были выявлены у 181 больного (96,3%), класса IgM — у 16 (19,5%) пациентов с НПВ и у 15 (14,2%) — с ППВ течения шизофрении.

Антитела к ВЭБ класса IgG в период обострения заболевания выявлялись у 160 (85,1%) больных, класса IgM — у 22 (35,3%) пациентов с НПВ и у 24 (22,6%) — с ППВ течения заболевания. Перед выпиской из стационара антитела класса IgG к ВЭБ обнаружены у 164 (87,2%) больных, класса IgM — у 18 (22,0%) с НПВ и у 16 (15,1%) с ППВ шизофрении. В период диспансерного обследования через 3–4 мес после выписки из стационара методом ИФА антитела класса IgG к ВПГ выявлены у 181 больного (96,3%), класса IgM — у 16 (19,5%) с НПВ и у 15 (14,2%) с ППВ течения шизофрении.

Антитела к ВЭБ класса IgG в период обострения заболевания выявлялись у 160 (85,1%) больных, класса IgM — у 29 (35,3%) с НПВ и у 24 (22,6%) с ППВ течения заболевания. Перед выпиской из стационара антитела класса IgG к ВЭБ были выявлены у 164 (87,2%), класса IgM — у 18 (22,0%) с НПВ и у 16 (15,1%) с ППВ шизофрении. В период диспансерного наблюдения антитела класса IgG к ВЭБ выявлялись у 166 (88,3%), класса IgM — у 15 (18,3%) с НПВ и у 12 (11,3%) с ППВ течения шизофрении.

Антитела к ЦМВ класса IgG обнаружены у 167 (88,8%) больных шизофренией в период обострения заболевания. Антитела класса IgM при этом выявлялись у 12 (14,6%) пациентов с НПВ и у 7 (6,6%) с ППВ заболевания. Перед выпиской из стационара антитела класса IgG к ЦМВ обнаруживались у 175 (93,1%), антитела класса IgM — у 8 (9,8%) с НПВ и у 6 (5,7%) с ППВ течения патологического процесса. В период диспансеризации (через 3–4 мес после выписки из стационара) антитела класса IgG к ЦМВ были выявлены в крови 179 (95,2%) больных, в то время как антитела класса IgM — у 6 (7,3%) с НПВ и у 6 (5,7%) с ППВ течения шизофрении.

В результате проведенных исследований было установлено, что у большинства больных параноидной шизофренией (95,2–96,3%) на всех этапах обследования выявляются антитела класса IgG к ВПГ,

а также к ЦМВ (88,8– 95,2%), несколько реже (85,1–88,3%) — к ВЭБ.

При этом противовирусные антитела класса IgG у больных с НПВ течения шизофрении встречаются чаще (97,6–100% случаев), чем при ППВ (75,5–93,4% наблюдений). Известно, что наличие антител класса IgG в крови свидетельствует о том, что ранее иммунная система данного лица находилась в контакте с этим конкретным антигеном, т.е. об имевшем место инфицировании [7]. В целом же выявленная частота обнаружения антител класса IgG к изученным вирусным агентам существенно не отличается от таковой в данной возрастной популяции населения [2] и может свидетельствовать лишь об имевшем место в прошлом инфицировании указанными вирусами, на которое иммунная система ответила выработкой вирусспецифических антител.

Иное дело вирусспецифические антитела класса IgM, которые также обнаруживались у части обследованных пациентов. Их наличие свидетельствует об активной вирусной инфекции, а поскольку антитела этого класса обнаруживались одновременно с антителами класса IgG к одному и тому же вирусному агенту (например, ВПГ или ВЭБ), то скорее всего полученные данные свидетельствуют об активации персистирующей вирусной инфекции (герпетической, обусловленной вирусом Epstein-Barr, реже ЦМВ). В период обострения шизофрении частота выявления вирусспецифических антител ко всем изученным агентам была максимальной; при этом у 25 больных с НПВ и у 22 с ППВ шизофрении одновременно выявлены антитела класса IgM к ВПГ и ВЭБ, а у 10 из числа этих больных с НПВ и у 6 — с ППВ шизофрении еще и вирусспецифические антитела к ЦМВ. Таким образом, у 30,5% обследованных пациентов с НПВ и у 20,8% — с ППВ клинического течения шизофрении имела место активация персистирующей вирусной инфекции смешанного генеза, обусловленной двумя (ВПГ+ВЭБ), а в ряде случаев и тремя вирусами (еще ЦМВ).

К моменту выписки из стационара частота выявления вирусспецифических антител класса IgM снизилась, составляя в среднем 19,1% к ВПГ, 18,1% к ВЭБ и 7,4% к ЦМВ. При этом у больных с НПВ шизофрении противовирусные антитела класса IgM выявлялись чаще, чем при ППВ заболевания. В период диспансерного наблюдения (через 3–4 мес после выписки из стационара) частота выявления противовирусных антител класса IgM снизилась у больных с НПВ шизофрении до 19,5% к ВПГ, 18,3% к ВЭБ и 7,3% к ЦМВ. При ППВ шизофрении частота обнаружения вирусспецифических антител класса IgM была еще ниже: 14,2% к ВПГ, 11,3% к ВЭБ и 5,7% к ЦМВ.

Таким образом, частота выявления вирусспецифических антител к изученным вирусным агентам (ВПГ, ВЭБ и ЦМВ) оказалась максимальной в период обострения шизофрении, когда она достигала 34,1% для ВПГ, 35,3% — для ВЭБ и 14,6% — для ЦМВ, и меньшей в период ремиссии заболевания. Для выявления того, имела ли место у больных с наличием вирусспецифических антител класса IgM активация

персистирующей вирусной инфекции, было проведено обследование 25 пациентов, у которых в период обострения заболевания обнаружены вирусспецифические антитела класса IgM, при помощи метода гибридизации вирусной ДНК с применением цепной полимеразной реакции (ЦПР). При этом в крови больных были выявлены фрагменты ДНК ВПГ, ВЭБ и ЦМВ, что несомненно свидетельствует о наличии персистирующей вирусной инфекции, вызванной данными вирусными агентами.

Были также изучены особенности иммунных показателей в зависимости от наличия или отсутствия в крови больных вирусспецифических антител класса IgM. При этом установлено, что как в период обострения шизофрении, так и перед выпиской из стационара, у больных с наличием противовирусных антител класса IgM имели место более выраженные сдвиги ряда иммунологических тестов (табл. 1). Действительно, в группе больных с наличием в крови вирусспецифических антител класса IgM имели место более выраженная Т-лимфопения, снижение числа циркулирующих Т-хелперов/индукторов (CD4+), а также иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, угнетение показателя РБТЛ с ФГА, показателей ФАМ – ФЧ и ИП. Напротив, концентрация ЦИК и содержание наиболее токсигенных среднемолекулярных иммунных комплексов (11S–19S) более значительно повышалось при наличии в крови больных вирусспецифических антител класса IgM.

Трактовка полученных данных может быть двоякой. С одной стороны, известно, что персистенция ВПГ и других вирусных агентов в организме больных способствует существенному снижению клеточных факторов иммунитета, активации иммунокомплексных реакций и в целом обуславливает выраженную иммуносупрессию [2]. С другой – наличие имму-

нодефицитного состояния создает благоприятные условия для активации персистирующей вирусной инфекции и репликации вирусов, находившихся до этого в неактивном состоянии [7]. Достаточно интересным является и сам факт сочетанного характера вирусной персистенции (особенно ВПГ и ВЭБ), который характерен для патологических состояний, сопровождающихся выраженными астенодепрессивными симптомокомплексами, в частности для синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости [17].

Поскольку было установлено явление вирусной персистенции у больных шизофренией, сопровождающееся выраженной иммуносупрессией, представляло интерес изучение показателей интерферонового статуса у данной группы пациентов.

Проведенное исследование, результаты которого представлены в табл. 2, позволило установить, что существенные сдвиги интерферонового статуса, а именно снижение уровня СИФ и способности лимфоцитов к продукции α - и γ -ИФН, имели место у больных с активной вирусной репликацией, тогда как при отсутствии в крови обследованных вирусспецифических антител класса IgM нарушения интерферонового статуса были менее выражены.

Действительно, у больных шизофренией с наличием в крови вирусспецифических антител класса IgM отмечаются более выраженное снижение уровня СИФ, а также способности лимфоцитов периферической крови к продукции α - и γ -ИФН.

Показательно, что явление иммуносупрессии и выраженные сдвиги интерферонового статуса сохраняются у больных с наличием вирусспецифических антител класса IgM также в момент выписки из стационара и, что особенно важно, в период диспансерного наблюдения, что свидетельствует о длитель-

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных шизофренией в период обострения, $M \pm t$

| Иммунологические показатели | Норма | Группы больных | | p |
|-----------------------------|-------|-------------------------------------|---|--------|
| | | с наличием антител класса IgM, n=56 | с отсутствием антител класса IgM, n=123 | |
| CD3+ | % | 69,2±2,6 | 48,3±2,2** | > 0,05 |
| | г/л | 1,31±0,05 | 0,77±0,03** | < 0,05 |
| CD4+ | % | 45,6±1,9 | 30,2±1,3** | = 0,05 |
| | г/л | 0,87±0,04 | 0,48±0,02** | < 0,05 |
| CD8+ | % | 22,8±1,2 | 20,6±1,2 | > 0,05 |
| | г/л | 0,43±0,02 | 0,33±0,02* | > 0,05 |
| CD4/ CD8 | | 2,0±0,03 | 1,47±0,03*** | < 0,05 |
| РБТЛ с ФГА | % | 69,5±2,5 | 36,6±2,6** | < 0,05 |
| ЦИК | г/л | 1,88±0,03 | 3,64±0,15*** | < 0,05 |
| Среднемолекулярные ИК | % | 35,5±2,6 | 44,6±3,2* | > 0,05 |
| | г/л | 0,67±0,05 | 1,62±0,12*** | < 0,05 |
| Показатели ФАМ: | | | | |
| ФИ | | 25,0±2,0 | 14,3±1,2*** | > 0,05 |
| ФЧ | | 4,0±0,05 | 1,6±0,1*** | < 0,05 |
| ИА | | 14,8±0,3 | 13,5±0,4 | > 0,05 |
| ИП | | 23,1±1,6 | 12,2±0,9*** | = 0,05 |

Примечание. В табл. 1–3 достоверность различий по отношению к норме: p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001; p – достоверность различий между двумя группами обследованных.

ном сохранении этих сопряженных патологических сдвигов.

Наряду с четко выраженными иммунологическими сдвигами у больных шизофренией с установленной активной репликацией вирусных агентов имеет место длительное сохранение «метаболической интоксикации», о чем свидетельствует исследование концентрации СМ в крови (табл. 3).

Как следует из данных таблицы, в период обострения шизофрении уровень СМ был повышен в 6 раз при наличии в крови вирусспецифических антител класса IgM и в 4,6 раза при их отсутствии. Перед выпиской из стационара концентрация СМ сохранялась у больных с наличием противовирусных антител класса IgM в 4,5 раза выше нормы, а у пациентов с отсутствием антител — в 2,4 раза ($p < 0,01$). В период диспансерного наблюдения у больных с сохраняющейся активной вирусной репликацией уровень СМ был в 3,25 раза выше нормы ($p < 0,01$), при отсутствии в крови вирусспецифических антител класса IgM — только в 1,7 раза ($p < 0,05$). Таким образом, на всех этапах наблюдения у больных с активацией персистирующей вирусной инфекции сохранялся четко выраженный СМИ, существенно более интенсивный, чем при отсутствии активной вирусной инфекции.

Сопоставление полученных данных с клиническими особенностями течения шизофрении у находившихся под наблюдением пациентов показало, что при наличии активной вирусной персистенции существенно возрастает число больных с установленной резистентностью к психотропным препаратам, требующих сугубо индивидуального подхода к лечебной тактике. Если из 56 пациентов с сочетанной вирусной персистенцией и наличием в крови вирусспецифических антител класса IgM терапевтическая резистентность была установлена у 29 (51,8%), то среди 123 пациентов с полным отсутствием в крови вирусспеци-

фических антител класса IgM — только у 16 (13,0%), т.е. в 4 раза реже.

При анализе полученных данных прежде всего следует отметить, что мы далеки от мысли трактовать выявленную персистенцию вирусов (чаще ВПГ и ВЭБ) в качестве этиологических агентов шизофрении. Однако в то же время нельзя пройти мимо того обстоятельства, что у больных с наличием в крови вирусспецифических антител класса IgM имеет место активная репликация нейротропных вирусов на фоне угнетения интерфероногенеза и иммуносупрессии, причем в клиническом плане среди этих пациентов гораздо чаще встречаются больные, резистентные к стандартным психотропным препаратам. По всей видимости, это связано с вполне конкретной ролью вирусной персистенции у таких больных в патогенезе заболевания, и исходя из этого следует признать патогенетически целесообразным включение в комбинированную терапию таких больных противовирусных препаратов универсального действия — интерферонов и их индукторов (лаферон, реаферон, циклоферон и др.).

С учетом выявленного у данной категории больных шизофренией четко выраженного синдрома эндогенной «метаболической интоксикации», сопровождающегося значительным повышением концентрации СМ в крови и его длительным сохранением, в том числе в период диспансерного наблюдения, было бы также целесообразным проведение у таких больных повторных курсов сорбционной терапии, направленных на снижение содержания в крови СМ и других токсических агентов, в частности токсических фракций ЦИК. В этом плане весьма перспективным можно считать метод энтеросорбции — технически несложный, легко выполнимый в условиях любого психоневрологического стационара и в амбулаторных условиях (в период диспансерного наблюдения) и не требующий больших материальных

Таблица 2

Показатели интерферонового статуса у больных шизофренией в период обострения, $M \pm t$

| Показатели, МЕ/мл | Норма | Группы больных | | p |
|-------------------|-----------|-------------------------------------|---|--------|
| | | с наличием антител класса IgM, n=56 | с отсутствием антител класса IgM, n=123 | |
| СИФ | 2,85±0,05 | 0,84±0,03*** | 1,24±0,03** | < 0,05 |
| α-ИФН | 320±10,43 | 153,6±4,3*** | 187,3±4,3** | < 0,05 |
| γ-ИФН | 48,0±3,08 | 21,2±1,9*** | 29,9±1,9** | < 0,05 |

Таблица 3

Динамика «средних молекул» в крови больных шизофренией, г/л, $M \pm t$

| Период обследования | Группы больных | | p |
|------------------------|-------------------------------------|---|--------|
| | с наличием антител класса IgM, n=56 | с отсутствием антител класса IgM, n=123 | |
| Обострение заболевания | 3,12±0,11*** | 2,39±0,09*** | < 0,05 |
| Перед выпиской | 2,34±0,12*** | 1,25±0,08** | < 0,01 |
| Период диспансеризации | 1,69±0,11** | 0,89±0,05* | < 0,05 |
| Норма | 0,53±0,03 г/л | | |

затрат. Использование метода энтеросорбции в современных условиях значительно облегчается в связи с наличием кремнеземных энтеросорбентов с высокой сорбционной активностью (энтеросгель, полифит П, силард П и др.).

Наконец, для восстановления иммунологического гомеостаза у больных шизофренией с активацией персистирующей вирусной инфекции целесообразно использовать мягкие иммуноактивные препараты естественного происхождения, такие как эрбисол, спленин, нуклеинат натрия и др., а также практически лишённые побочных эффектов дипептиды (тимоген) и олигопептиды (иммунофан). Перспективно сочета-

ние медикаментозных и немедикаментозных методов иммунокоррекции, в частности применение ранее разработанного лазерного облучения крови больных шизофренией [5].

Подобный комплексный подход к лечению будет способствовать преодолению резистентности к психотропным препаратам, восстановлению иммунологического и метаболического гомеостаза больных, ликвидации синдрома эндогенной интоксикации, прекращению репликации персистирующих вирусов и трансформации вирусной инфекции в неактивную фазу, что в клиническом плане позволит достигнуть стойкой, полноценной ремиссии заболевания.

Литература

1. *Gates R. Infectious disease secrets.*— Philadelphia: Hanley Belfus, 1998.— 386 p.
2. *Фролов А.Ф.* Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты).— Винница: Изд-во мед. ун-та им. Н.И. Пирогова, 1995.— 233 с.
3. *Бухановский А.О., Кутявин Ю.А., Литвак М.Е.* Общая психопатология: Пособие для врачей.— Ростов-на-Дону: Феникс, 1998.— 217 с.
4. *Коляскина Г.И., Секирина Т.П.* Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы // Мед. реф. журн.— 1990.— Т. 14, №3.— С. 1–9.
5. Нетрадиционные методы лечения эндогенных психозов / И.И. Кутько, В.И. Царицкий, А.Н. Бачериков, В.В. Павленко.— К.: Здоров'я, 1992.— 144 с.
6. *Кутько И.И., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М.* Иммунные показатели, состояние перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты при различных формах шизофрении // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии.— 1997.— № 3.— С. 32–33.
7. *Фролов А.Ф., Шевченко Л.Ф., Ширококов В.П.* Практическая вирусология.— К.: Здоров'я, 1989.— 248 с.
8. *Пушкарева Т.М.* Комбинированное лечение шизофрении // Арх. психіатрії.— 1997.— №10–11.— С. 76–78.
9. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н.* Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаб. дело.—1989.— № 6.— С. 71–72.
10. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология.— 1985.— № 1.— С. 76–78.
11. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Казакова С.Е.* Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений // Клин. и лаб. диагност.— 1994.— №1.— С. 10–13.
12. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К.* Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врач. дело.— 1990.— № 6.— С. 116–118.
13. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А.* Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С. 121–122.
14. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николаичик, В.М. Моин, В.В. Кирковский и др. // Там же.— 1991.— №10.— С. 13–18.
15. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П. Трофименко, Е.В. Ковалюк // Лаб. диагност.— 2001.— №1.— С. 34–37.
16. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.
17. *Фролов В.М., Дранник Г.Н., Бариляк И.Р.* Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости // Арх. психіатрії.— 1998.— №1 (16).— С. 46–62.

Поступила 09.11.2004

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF IMMUNE SHIFTS AND PERSISTENT VIRAL INFECTION IN PARANOID SCHIZOPHRENIA

I.I. Kutko, V.M. Frolov, G.S. Rachkauskas

S u m m a r y

The findings of the investigation of the patients with various variants of dynamics of herpes simplex, cytomegalovirus and Ebstein-Barr virus antibodies allowed to establish correlation between the persisting viral infection and high resistance to standard psychotropic therapy. The authors conclude about possibility of administration of interferons and their inductors in complex treatment of schizophrenia.