

ДЕТОКСИКАЦИЯ И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Проф. И. И. КУТЬКО, проф. В. М. ФРОЛОВ, докт. мед. наук Г. С. РАЧКАУСКАС

DETOXIFICATION AND METABOLIC DISORDERS CORRECTION IN SCHIZOPHRENIA TREATMENT

I. I. KUTKO, V. M. FROLOV, G. S. RACHKAUSKAS

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

Рассмотрены вопросы детоксикации и коррекции метаболических расстройств при лечении шизофрении реамбирином. Полученные результаты позволяют считать применение реамбирина при этом заболевании патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: метаболические расстройства, шизофрения, коррекция, реамбирин.

The questions of detoxification and metabolic disorders correction in schizophrenia treatment with Reambirin are discussed. The obtained findings allow to consider that the use of Reambirin in this diseases is pathogenetically substantiated.

Key words: metabolic disorders, schizophrenia, correction, Reambirin.

Начиная с классических работ С. С. Корсакова, В. П. Протопопова и до наших дней идея о существенной роли аутоинтоксикации (эндогенной интоксикации) в патогенезе шизофрении находит поддержку многих крупных ученых-психиатров. Она неоднократно подтверждена экспериментально путем воздействия сыворотки крови и других биологических жидкостей больных эндогенными психозами на различные биологические модели — начиная от корней люпина и проростков артишока и заканчивая культурами различных клеток [1]. Еще в 1898 г. в своем знаменитом «Курсе психиатрии» проф. С. С. Корсаков писал, что почти всегда, особенно вначале болезни наблюдаются и глубокое изменение питания, и резкое похудание, иногда повышение температуры, изменения пульса и свойств мочи. Все это указывает на влияние болезнетворной причины на весь организм, а такой причиной легче всего может быть яд, токсин. Это открывает большое поле для исследований и врачебных мер, поскольку, если болезнь обуславливается токсином, ядом, то может быть и противоядие.

В классических работах отечественного ученого проф. И. А. Полищука убедительно показана патогенетическая роль эндогенного токсикоза и нарушений энергетического метаболизма у больных шизофренией, причем подчеркивается, что данные биохимического обследования отражают не дополнительную симптоматику психоза, «влияние психики на соматику», а коренные нарушения, лежащие в основе патогенеза психоза.

Нами на протяжении длительного времени разрабатывается концепция иммунометаболических аспектов патогенеза шизофрении, в том

числе ее форм, резистентных к терапии нейролептиками [2]. При этом нам удалось не только полностью подтвердить весьма существенное значение синдрома эндотоксикоза в патогенезе шизофрении, но и конкретизировать ведущую роль «средних молекул» (СМ), в особенности весьма токсичных среднемолекулярных пептидов (СМП) в патогенезе эндотоксикоза при эндогенных психозах, что сближает представление об аутоинтоксикации при шизофрении с синдромом «метаболической интоксикации» в трактовке известного отечественного клинического биохимика проф. Л. Л. Громашевской [3]. Кроме того, нами получены убедительные доказательства патогенетической значимости синдрома гипоэнергизма (в трактовке И. А. Полищука) при шизофрении, установлены также особенности нарушений энергетического метаболизма как угнетение (разобщение) окислительного фосфорилирования, переключение энергетического обмена на менее эффективный путь анаэробного гликолиза, замедление метаболизма лактата и накопление его в крови, нарушение взаимоотношений в цикле Кребса, падение содержания в крови и тканях АТФ и других макроэргических соединений.

Учитывая сказанное, можно считать патогенетически оправданным и клинически целесообразным включение в комплексную терапию больных шизофренией наряду с нейролептиками также препаратов, оказывающих детоксицирующий эффект, снижающих выраженность эндогенной «метаболической» интоксикации и одновременно улучшающих энергетический метаболизм. При разработке рациональных подходов к терапии острых психотических состояний у больных шизо-

френией наше внимание привлек новый препарат реамберин, уникальный по своему составу, поскольку это единственный инфузионный препарат, содержащий соль янтарной кислоты — сукцинат натрия, и обладающий одновременно как выраженным детоксицирующим эффектом, так и способностью стимулировать анаэробный гликолиз, активно включаясь в цикл Кребса [4]. Реамберин положительно зарекомендовал себя при лечении неотложных состояний различного генеза, сопровождающихся возникновением гипоксии, ацидоза, а в клиническом плане — тяжелого токсикоза и почечной недостаточности.

Целью данной работы была оценка клинической эффективности реамберина в комплексной терапии больных шизофренией с тяжелым психотическим состоянием и изучение влияния данного препарата на уровень СМ, некоторые иммунологические показатели, показатели липопероксидации и состояние энергетического метаболизма у пациентов с данной патологией.

Под наблюдением находились 32 больных шизофренией, преимущественно параноидной, в фазе выраженного обострения заболевания с наличием клинической симптоматики тяжелого психотического состояния. Больные были в возрасте от 20 до 38 лет, среди них 18 мужчин и 14 женщин. Все пациенты были распределены на две группы — основную (18 человек) и группу сравнения (14 пациентов), рандомизованные по полу, возрасту, длительности заболевания и характеру ведущего психопатологического синдрома. Все больные получали лечение нейролептиками и их комбинациями, адекватное тяжести и характеру психопатологического процесса. Кроме того, пациентам основной группы дополнительно вводился реамберин, показанием для назначения которого служило наблюдавшееся у пациентов тяжелое состояние гипоксии, эндогенной интоксикации и иммуносупрессии.

Контроль выраженности у больных метаболических и иммунологических расстройств осуществлялся по следующим наиболее актуальным параметрам: уровень СМ в сыворотке крови по методу [3] (исходя из того, что СМ являются одним из наиболее адекватных лабораторных критериев интенсивности эндогенной «метаболической» интоксикации); концентрация продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК) в сыворотке крови спектрофотометрически [5, 6], поскольку эти показатели активности процессов липопероксидации достаточно адекватно отражают выраженность дестабилизации клеточных и субклеточных мембран под влиянием свободных радикалов и других мембранотоксических факторов, состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) адаптированным для клинических исследований методом определения фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) [7] и показатель бласттрансформации лимфоцитов

(РБТЛ) периферической крови микрометодом. Показатели ФАМ и РБТЛ исследовали на основании того, что они наиболее адекватно отражают степень выраженности вторичных иммунодефицитных состояний, характерных для тяжелых и терапевтически резистентных вариантов клинического течения шизофрении [2, 8], в то время как в числе наиболее важных показаний для введения реамберина отмечается сочетание тяжелой интоксикации и иммуносупрессии, а сам препарат оценивается как органопротектор и цитопротектор. Кроме того, исходя из цели исследования, изучали показатели энергетического метаболизма, а именно концентрацию адениловых нуклеотидов — АТФ, АДФ и АМФ в гемолизатах крови больных методом тонкослойной хроматографии [9] с вычислением энергетического заряда электрона (ЭЗЭ).

Полученные результаты обрабатывали математически с использованием современных методов вариационной статистики и с учетом требований, предъявляемых к статобработке клинического материала при испытаниях эффективности лекарственных препаратов на персональном компьютере Celeron 300A.

Реамберин вводили, согласно инструкции по применению этого препарата (утвержденной МЗ Украины 09.02.04, приказ № 65; регистрационное свидетельство на препарат № UA/0530/01/04), внутривенно капельно по 400 мл 1–2 раза в сутки (в зависимости от выраженности эндогенного токсикоза) на протяжении 5–7 дней подряд. У отдельных больных продолжительность введения препарата увеличивали до 10 дней. При лечении реамберином рассчитывали на реализацию выявленных ранее при другой патологии и в экспериментальных условиях дезинтоксикационного, антигипоксического, антиоксидантного, гепатозащитного и мембранопротекторного действия препарата [4]. В психиатрической клинике, в частности при лечении психотических состояний у больных шизофренией, реамберин был применен впервые.

При клиническом обследовании было установлено, что уже на 2–3-й день применения реамберина, в особенности при его двукратном введении в сутки с интервалом 8–10 ч между инфузиями, состояние больных существенно улучшалось, редуцировалась, а затем и снижалась до минимума (резидуальных явлений) психотическая симптоматика. Сознание пациентов прояснялось, а на 3–4-е сутки лечения у подавляющего большинства — 16 из 18 пациентов бредовые идеи полностью редуцировались, пациенты начинали критически относиться к своему состоянию и адекватно реагировать на окружающую действительность. В среднем существенное улучшение психического состояния больных основной группы отмечалось на $4,8 \pm 0,22$ дня раньше по сравнению с пациентами, которых лечили только нейролептиками ($p < 0,05$). Ликвидация психотического состояния сопровождалась также существенным улучшением

соматического состояния больных, нормализацией у них сна и аппетита.

Проведение лабораторных исследований в динамике позволило отметить, что в основной группе больных существенно ускоряется снижение концентрации в крови СМ, что говорит об уменьшении выраженности эндогенной «метаболической» интоксикации (табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентрации СМ г/л в сыворотке крови больных шизофренией (M±m)

Срок проведения исследования	Группы больных		p
	основная, n = 18	группа сравнения, n = 14	
До начала лечения	1,89±0,05***	1,82±0,06***	>0,1
3-й день лечения	1,02±0,05***	1,54±0,06***	<0,05
6-й « «	0,82±0,05***	1,32±0,05***	<0,01
9-й « «	0,68±0,03***	1,06±0,04***	<0,01
20-й « «	0,62±0,04	0,98±0,05***	<0,05
Норма СМ	(0,52±0,02) г/л		

Примечание. Достоверность различий по отношению к норме: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$. То же в последующих таблицах.

Из таблицы следует, что в основной группе больных шизофренией отмечается более быстрое снижение концентрации СМ в сыворотке крови, чем в группе сравнения. Уже на 3-й день лечения концентрация СМ в сыворотке крови больных основной группы снизилась в среднем в 1,85 раза (на 85,3%) по отношению к исходному уровню, тогда как в группе сравнения – только в 1,18 раза (на 18,2%), различие между группами

статистически значимое ($p < 0,05$). На 6-й день лечения кратность снижения по сравнению с исходным показателем концентрации СМ в сыворотке крови составила в основной группе 2,3 раза, тогда как в группе сравнения – только 1,38 раза ($p < 0,01$); на 9-й день уровень СМ снизился в 2,65 раза ($p < 0,01$), причем не установлено достоверных отличий данного показателя от физиологической нормы ($p > 0,05$). В группе сравнения кратность снижения концентрации СМ на 9-й день лечения составила 1,72 раза по отношению к исходному уровню, причем концентрация СМ в сыворотке крови больных этой группы была в среднем в 2 раза выше нормы ($p < 0,001$) и в 1,56 раза выше соответствующего показателя у больных основной группы ($p < 0,01$). На 20-й день от начала лечения достоверность различий по уровню СМ между больными обеих групп сохранялась: в основной группе данный показатель существенно не отличался от верхней границы нормы ($p > 0,05$), тогда как в группе сравнения в среднем в 1,88 раза превышал норму ($p < 0,001$) и был в 1,58 раза выше, чем у пациентов основной группы ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют считать, что у больных основной группы введение реамберина наряду с существенным ускорением ликвидации психотического состояния обуславливает не только более быстрое, но и более полное снижение выраженности эндогенной «метаболической» интоксикации, что, по-видимому, и лежит в основе клинического эффекта данного препарата при шизофрении. Это подтверждают также результаты изучения динамики показателей липопероксидации у наблюдавшихся нами пациентов (табл. 2).

Из представленных данных видно, что до начала лечения концентрация промежуточных (ДК) и окончательного (МДА) продуктов липопероксидации в сыворотке крови больных шизофре-

Таблица 2

Динамика метаболитов ПОЛ (МДА и ДК) в сыворотке крови больных шизофренией (M±m)

Показатели ПОЛ, мкмоль/л	Срок проведения исследования	Группы больных		p
		основная, n = 18	группа сравнения, n = 14	
МДА	До начала лечения	9,6±0,12***	9,4±0,15***	>0,05
	3-й день лечения	6,2±0,11***	8,6±0,12***	<0,05
	6-й « «	5,1±0,09**	7,8±0,12***	<0,01
	9-й « «	4,0±0,08*	6,9±0,09***	<0,01
	20-й « «	3,9±0,08	5,8±0,09**	<0,01
	Норма	(3,6±0,22) мкмоль/л		
ДК	До начала лечения	16,9±0,35***	16,2±0,38***	>0,05
	3-й день лечения	12,2±0,25**	15,1±0,36***	<0,05
	6-й « «	10,1±0,22	13,3±0,28**	<0,05
	9-й « «	9,6±0,18	12,6±0,25**	<0,05
	20-й « «	9,5±0,15	12,3±0,22**	<0,05
	Норма	(9,2±0,25) мкмоль/л		

нией в обеих группах была существенно выше нормы (МДА соответственно в 2,7 и 2,6 раза, ДК — в 1,84 и 1,76 раза; $p < 0,001$). В дальнейшем снижение уровня как МДА, так и ДК в основной группе больных было более существенным, причем концентрация МДА в сыворотке крови к 20-му дню лечения нормализовалась, тогда как в группе сравнения этот показатель был существенно выше нормы ($p < 0,01$). Уровень МДА в основной группе больных на 6-й день лечения достиг верхней границы нормы ($p > 0,05$), а в группе сравнения до 20-го дня лечения он оставался существенно повышенным как в отношении нормы ($p < 0,01$), так и в отношении основной группы ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при лечении больных шизофренией реамберин наряду с детоксицирующими свойствами реализует и свой антиоксидантный эффект, благодаря чему у пациентов, получавших наряду с нейролептиками этот препарат, происходит снижение уровня продуктов ПОЛ в крови до верхней границы нормы, тогда как при лечении только одними нейролептиками уровень ПОЛ остается существенно повышенным. Это важная особенность механизма фармакологического действия препарата, если учесть ранее полученные нами данные о существенной роли активации ПОЛ у больных шизофренией, в том числе и при формировании терапевтической резистентности к психотропным препаратам [1].

Заслуживает также внимание благотворное влияние реамберина на динамику иммунологических показателей. Как следует из данных табл. 3, в основной группе больных шизофренией показатели РБТЛ и ФАМ — фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ) при лечении реамберином нормализуются, тогда как у пациентов группы сравнения, не получавших реамберин, остаются существенно сниженными ($p < 0,05-0,01$). Это свидетельствует о том, что применение реамберина

у больных шизофренией позволяет ликвидировать вторичный иммунодефицит, характерный для тяжелых и резистентных к лечению форм данного заболевания [2], что имеет саногенное значение. Таким образом, реамберин оказывает иммуномодулирующее действие при шизофрении.

Установлено также положительное влияние реамберина на состояние энергетического метаболизма у больных шизофренией. Из данных табл. 4 следует, что до начала лечения у обследованных пациентов имели место весьма существенные сдвиги энергетического метаболизма, заключающиеся в снижении уровня АТФ в крови — в среднем в 2 раза относительно нормы в основной группе ($p < 0,001$) и в 1,98 раза — в группе сравнения ($p < 0,001$) при компенсаторном увеличении концентрации АДФ и АМФ. О существенном уменьшении энергообеспеченности органов и тканей свидетельствует снижение ЭЗЭ в 3 раза в основной группе ($p < 0,001$) и в 2,92 раза в группе сравнения ($p < 0,001$).

На 20-й день проводимого лечения у больных шизофренией, получавших реамберин, отмечено существенное улучшение показателей энергетического метаболизма, при этом содержание АТФ в крови и ЭЗЭ достигали нижней границы нормы. У больных, леченных только нейролептиками, содержание АТФ в крови в этот период оставалось в среднем в 1,56 раза ($p < 0,01$), а ЭЗЭ — в 2 раза ($p < 0,001$) ниже нормы, что свидетельствует о сохранении выраженного дефицита энергообеспеченности организма и недостаточности содержания макроэргических соединений в органах и тканях.

Полученные данные позволяют считать, что включение реамберина в лечебный комплекс при шизофрении патогенетически обосновано и клинически целесообразно. При использовании этого препарата отмечается ускорение ликвидации пси-

Таблица 3

Динамика показателей РБТЛ и ФАМ у больных шизофренией ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Срок проведения исследования	Группы больных		p
		основная, n = 18	группа сравнения, n = 14	
РБТЛ, %	До начала лечения	42,2±2,5***	43,8±2,8***	>0,05
	10-й день лечения	62,5±2,8	50,3±2,9**	<0,05
	20-й « «	63,3±2,4	51,1±2,6**	<0,05
	Норма		(69,2±2,8) %	
ФЧ	До начала лечения	1,9±0,05***	2,05±0,06***	>0,05
	10-й день лечения	3,8±0,06	5,5±0,08**	<0,01
	20-й « «	3,9±0,05	2,6±0,07**	<0,01
	Норма		4,0±0,05	
ФИ	До начала лечения	16,1±0,2***	16,5±0,25***	>0,05
	10-й день лечения	25,5±0,3*	18,2±0,28***	<0,01
	20-й « «	27,3±0,4	18,6±0,3***	<0,01
	Норма		28,6±1,2	

Показатели энергетического метаболизма у больных шизофренией (M±m)

Показатель	Норма	Срок исследования	Группы больных		p
			Основная, n = 18	Группа сравнения, n = 14	
АТФ, мкмоль/л	650±7	До лечения	323±8***	328±9,5***	>0,05
		20-й день лечения	625±15	416±10,2	<0,01
АДФ, мкмоль/л	232±8	До лечения	289±9*	294±10,6*	>0,05
		20-й день лечения	236±10,5	275±9*	<0,01
АМФ, мкмоль/л	53±3	До лечения	135±8,6***	128±9***	>0,05
		20-й день лечения	55,5±3,5	92,4±6**	<0,01
ЭЗЭ	2,28±0,05	До лечения	0,76±0,06***	0,78±0,07***	>0,05
		20-й день лечения	2,14±0,05	1,13±0,06***	<0,001

хотического состояния и достижения ремиссии заболевания. В патогенетическом плане реализуются все основные механизмы фармакологического действия реамберина: детоксицирующий, антиоксидантный, иммуномодулирующий. При

этом препарат оказывает положительное действие на состояние энергетического метаболизма, заключающееся в повышении уровня АТФ в крови больных и возрастании энергетического заряда клеточных систем.

Л и т е р а т у р а

1. Рачкаускас Г. С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі.— Харків, Луганськ: Елтон, 2004.— 432 с.
2. Кутько И. И., Фролов В. М., Рачкаускас Г. С. Резистентные формы шизофрении (патогенез и патогенетическая терапия): Метод. рекомендации.— Харьков, 1996.— 26 с.
3. Громашевська Л. Л. Середні молекули як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі // Лаб. діагностика.— 1997.— № 1.— С. 11–16.
4. Оболенский С. В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: Метод. рекомендации.— СПб., 2002.— 20 с.
5. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А. Методика определения малонового диальдегида // Лаб. дело.— 1988.— №11.— С. 41–43.
6. Гаврилова В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 33–36.
7. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Пшеничный И. Я. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лаб. дело.— 1990.— № 9.— С. 27–29.
8. Тиганов А. С. Руководство по психиатрии.— М.: Медицина, 1999.— 717 с.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лаб. дело.— 1991.— № 10.— С. 9–13.

Поступила 16.01.2006