

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИМЕФОСФОНА В КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ  
ГНОЙНИЧКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ

Мария Вячеславовна Златковская<sup>1</sup>, Фоат Фатыхович Гатин<sup>1</sup>,  
Луиза Афгатовна Юсупова<sup>2</sup>, Ильшат Ганеевич Мустафин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, кафедра психиатрии и наркологии, 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, e-mail: marizl@mail.ru, Казанский государственный медицинский университет, <sup>2</sup>кафедра дерматовенерологии, <sup>3</sup>кафедра биохимии, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Реферат. Проведено клинико-иммунологическое обследование 80 больных шизофренией с гнойничковыми заболеваниями кожи в возрасте от 18 до 70 лет. При изучении иммунного статуса у этих больных выявлены достоверные изменения звеньев иммунитета. Включение димефосфона в комплексную терапию гнойничковых заболеваний кожи улучшает клиническое течение, повышает качество жизни пациентов, что обусловлено, вероятно, его способностью корригировать нарушения клеточного иммунитета и sL-селектина при этой патологии.

Ключевые слова: димефосфон, гнойничковые заболевания кожи, шизофрения.

ТИРЕ УЛЕКЛ•У БЕЛ•Н КАТЛАУЛАНГАН  
ШИЗОФРЕНИЯНЕ КОМПЛЕКСЛЫ Д•ВАЛАНГАНДА  
ДИМЕФОСФОН КУЛАНУ Н•ТИ•Л•РЕ

Мария Вячеславовна Златковская<sup>1</sup>,  
Фоат Фатых улы Гатин<sup>1</sup>, Луиза • фгаты кызы Йосыпова<sup>2</sup>,  
Ильшат Гани улы Мостафин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казан д•үлт медицина академиясе, психиатрия һәм  
наркология кафедрасы,  
420012, Казан ш•һ•ре, Мөшт•ри урамы, 11,  
marizl@mail.ru, Казан д•үлт медицина университеты,  
<sup>2</sup>дерматовенерология кафедрасы, <sup>3</sup>биохимия кафедрасы,  
420012, Казан ш•һ•ре, Бутлеров урамы, 49

Шизофрения бел•н авырган 80 кешег• (18 яшьт•н 70  
яшьк•ч•) клиник-иммунологик тикшерү уздырганнар. Бу  
авыруларны• иммун статусын өйр•нг•ч, аларны• иммунитет  
чылбырларында үзг•решл•р булуы ачыкланган. Тиред•ге  
үлекле авыруларны комплекслы д•валауда димефосфон  
кулану авыруны• клиник агышын яхшырта, пациентларны•  
яш•ү мөмкинлекл•рен арттыра. Бу у•ай үзг•решл•р  
димефосфонны• күз•н•к иммунитеты һәм sL-селектин  
тайпылышларын коррекциял•ү с•л•тен• ия булуы бел•н  
а•латыла.

Төп төшенч•л•р: димефосфон, тиред•ге үлекле авырулар,  
шизофрения.

RESULTS OF DIMEPHOSPHONE USAGE IN COMPLEX  
THERAPY OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH  
CONCOMITANT PUSTULAR SKIN DISEASE

Maria Vyacheslavovna Zlatkovskaya<sup>1</sup>, Foat Fatikhovich  
Gatin<sup>1</sup>, Luiza Afgatovna Yusupova<sup>2</sup>,  
Ilshat Ganeevich Mustafin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan state medical academy, chair of psychiatry and  
narcology, 420012, Kazan, Mushtari street, 11,  
e-mail: marizl@mail.ru, Kazan state medical university,  
<sup>2</sup>chair of dermatovenerology, <sup>3</sup>chair of biochemistry,  
420012, Kazan, Butlerov street, 49

An immunological study covered 80 patients with pioderma and schizophrenia, aged from 18 to 70 years. Immune status of these patients was characterized by immune disorders. Dimephosphone therapy improves clinical course of pioderma and schizophrenia, raises life quality of patients. Positive effects of dimephosphon are due to its ability to correct nonspecific resistance and sL-selectin in this pathology.

Key words: dimephosphone, immune status, pustular disease of skin, schizophrenia.

**В** Российской Федерации распростра-  
ненность шизофрении у больных,  
имеющих соматические заболевания, достоверно  
выше, чем у населения, — до 6,2% против 1% в  
общей популяции [2, 7]. Полученные за последние  
годы новые данные об иммунологических  
нарушениях при нервно-психических  
заболеваниях значительно расширили объем  
знаний в этой области и открыли принципиально  
важные подходы к изучению патогенеза болезней  
этой группы [6, 11, 12, 14]. Межклеточная адгезия  
и адгезивные молекулы играют важную роль в  
различных физиологических и патологических  
процессах, в том числе в иммунологических

реакциях. Выявлено, что уровень сывороточного sL-селектина значительно выше у пациентов с шизофренией, чем у здоровых, а также у больных сепсисом, сахарным диабетом I типа и другой патологией [13].

Нарушение функционирования иммунной системы является одним из факторов развития пиодермий — группы заболеваний кожи, вызываемых гноеродными микроорганизмами, главным образом стафилококками, стрептококками, реже — иными (псевдомонозная инфекция и др.) [5]. Распространенность пиодермий у больных с психическими и поведенческими расстройствами составляет 17% [10]. В литературе имеются сведения только об отдельных иммунных показателях, и в целом нет достаточных данных для объективной оценки эффективности иммунокоррекции. Важными проблемами остаются принцип выбора иммунокорректирующих лекарственных средств в зависимости от клинико-иммунологических особенностей гнойничкового заболевания, а также критерии выбора иммуномодуляции той или иной направленности. Рост заболеваемости пиодермией у больных шизофренией, резистентность отдельных клинических форм к терапии, развитие инвалидизирующих осложнений определяют актуальность проблемы и диктуют необходимость более углубленного изучения их патогенеза для совершенствования методов лечения и профилактики.

В рассматриваемом аспекте наше внимание было обращено на отечественный препарат димефосфон, синтезированный в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова. Его фармакологические свойства изучались на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского института. Димефосфон проявляет антиоксидантные свойства, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, угнетает спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, повышает противooksидательный потенциал тромбоцитов. Ряд исследователей выявили иммуномодулирующие и мембраностабилизирующие действия [2, 3, 4, 9]. Под действием димефосфона восстанавливаются функциональная активность нейтрофилов, хемотаксическая активность макрофагов, лизоцимная активность сыворотки крови, содержание цитоплазматических катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах [3]. В связи с имеющимися положительными результатами использования в комплексной терапии димефосфона как иммуномодулирующего

препарата при различных патологических состояниях целью данного исследования являлась оценка его эффективности в комплексной терапии больных шизофренией с сопутствующими гнойничковыми заболеваниями кожи (ГЗК).

Проведено клинико-иммунологическое обследование 80 больных шизофренией с сопутствующими ГЗК, среди которых было 28,2% женщин и 71,8% мужчин в возрасте от 18 до 70 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической психиатрической больнице им. академика В.М. Бехтерева. Больные были подразделены на две группы. Основную группу составили 40 больных шизофренией с сопутствующими ГЗК, которым на фоне базисной терапии кожного заболевания (гипосенсибилизирующие, антибактериальные препараты, витамины), психотропного лечения назначался димефосфон внутрь по 30 мг/кг три раза в день после еды в течение 2 недель. Больные группы сравнения (40 чел.) получали лишь базисную и психотропную терапию. Для сравнения параметров иммунного статуса обследованных с нормой мы использовали контрольную группу (30 чел.), состоявшую из здоровых лиц без кожных и психических заболеваний. Показатели иммунного статуса определяли до лечения и после него.

В качестве основных методов исследования использовались клинический, иммунологический и статистический. Клинический метод был направлен на изучение психического и дерматологического статуса больных шизофренией.

Для оценки влияния базисной терапии, ее сочетания с димефосфоном на показатели иммунной системы, до и после лечения у больных определяли количество иммунокомпетентных клеток с помощью унифицированных методов на базе иммунологической лаборатории Центра профилактики и борьбы со СПИД и ИЗ Минздрава РТ. Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов проводили в цельной крови методом прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами (CD3, CD4, CD8) производства ООО «Сорбент» (Москва). Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом турбидиметрии с применением набора «Микроанализ Ig A, M, G» («Синтеко», Россия), комплементарную активность сыворотки — по 50% гемолизу эритроцитов барана (Kabat E.A., Mayer M., 1996), фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) — по способности клеток захватывать *St.aureus*, при этом находили процент нейтрофилов, фагоцитирующих стафилококки,

фагоцитарное число — среднее количество микробных тел, поглощенных одной клеткой.

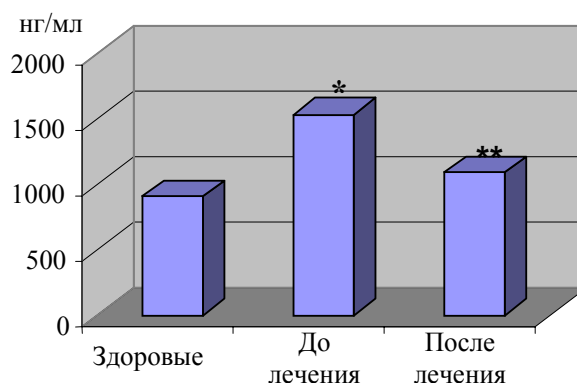
Для измерения уровня sL-селектина (лейкоцитарная молекула адгезии-1) в человеческой сыворотке использовался иммуноферментный метод (Bender MedSystems, Австрия).

Результаты клинико-иммунологического исследования обработаны методами математической статистики. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Для оценки достоверности разности средних величин определяли коэффициент Стьюдента.

В основной группе больных регистрировалось в 2,5 раза больше мужчин, чем женщин, преобладали лица от 30 до 49 лет (54,2%). Исследование показало, что в группе сравнения 47,5% больных находились в фазе обострения шизофрении. В структуре психопатологической картины обострения бредовый вариант составлял 7,5%, галлюцинаторно-бредовый — 22,5%, галлюцинаторный — 12,5%. В единичных случаях наблюдался аффективный синдром. Фаза ремиссии и становления ремиссии шизофрении установлена в 52,5% наблюдений. У 57,5% больных этой группы имели место экстрапирамидные синдромы легкой и средней выраженности. Резистентность к психофармакотерапии выявлена у 22,5% обследуемых.

В основной группе 50% больных находились в фазе обострения шизофрении. В структуре психопатологической картины обострения бредовый вариант составлял 7,5%, галлюцинаторно-бредовый — 20%, галлюцинаторный — 12,5%, аффективно-бредовый и депрессивный варианты — в единичных случаях. Фаза ремиссии и становления ремиссии шизофрении установлена в 50% наблюдений. У 62,5% больных этой группы зарегистрированы экстрапирамидные синдромы легкой и средней выраженности. Резистентность к психофармакотерапии обнаружена у 25% обследуемых.

Исследование показало, что у больных шизофренией с сопутствующими ГЗК концентрация sL-селектина, участвующего в развитии воспалительных и иммунопатологических реакций, до лечения была достоверно повышена —  $1569,0 \pm 120,7$  нг/мл (у здоровых —  $907,0 \pm 148,3$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). После лечения значения sL-селектина в сыворотке крови у больных группы сравнения существенно не изменялись. Значения sL-селектина в сыворотке крови у больных основной группы после лечения достоверно снижались и не отличались от уровня здоровых (рис. 1).



**Рис. 1. Влияние димефосфона на концентрацию sL-селектина в сыворотке крови больных шизофренией с ГЗК.**

Примечание: \* достоверность различий по отношению к здоровым ( $p < 0,001$ ), \*\* по отношению к показателям до лечения ( $p < 0,05$ ).

Показатели, характеризующие состояние неспецифической резистентности организма, клеточного и гуморального звеньев иммунитета до лечения и после него у больных шизофренией с сопутствующими ГЗК и у здоровых представлены в таблице. Общее количество лейкоцитов в периферической крови у больных в обеих группах до лечения было понижено. После лечения у больных группы сравнения наблюдалась тенденция к увеличению количества лейкоцитов ( $p > 0,05$ ). В процессе терапии димефосфоном этот показатель повысился на 14,16% ( $p < 0,01$ ).

Абсолютное количество лимфоцитов, сниженное в группе сравнения до лечения, после терапии существенно возросло (на 21,77%;  $p < 0,05$ ), но не достигало уровня здоровых; в основной группе при использовании димефосфона повысилось на 39,4% ( $p < 0,001$ ).

Лечение больных группы сравнения не оказывало значимого влияния на количество нейтрофилов, повышенное до лечения. После завершения комплексной терапии пациентов с применением димефосфона абсолютное количество нейтрофилов увеличилось на 20,5% ( $p < 0,01$ ).

После лечения больных группы сравнения фагоцитарное число (ФЧ) не изменилось, в основной с применением димефосфона показатель ФЧ возрос на 29,21% ( $p < 0,05$ ) и статистически не отличался от значений здоровых лиц. После лечения группы сравнения фагоцитарная активность нейтрофилов также осталась на том же уровне, при использовании димефосфона в основной группе прослеживалась лишь тенденция к повышению данного показателя.

После курса базисной терапии не наблюдалось нормализации активности комплемента, тогда как

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИМЕФОСФОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ГНОЙНИЧКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ

Таблица

Показатели иммунного статуса у больных шизофренией с сопутствующими гнойничковыми заболеваниями кожи до и после лечения (M±m)

Показатели	Здоровые лица	Основная группа	Группа сравнения
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,935±0,200	<u>4,550±0,050</u> 5,300±0,170*	<u>4,600±0,070</u> 4,938±0,429
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	2,370±0,133	<u>3,150±0,080*</u> 3,900±0,120*	<u>3,120±0,120*</u> 3,380±0,377
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,808±0,033	<u>1,150±0,040*</u> 1,897±0,070*	<u>1,15±0,060*</u> 1,470±0,108**
Фагоцитарное число	5,726±0,316	<u>4,000±0,060*</u> 5,650±0,034**	<u>4,020±0,080*</u> 4,359±0,200
Фагоцитарная активность нейтрофилов, абс. показатель, 10 <sup>9</sup> /л	1,901±0,123	<u>2,140±0,080</u> 2,470±0,260	<u>2,150±0,100</u> 2,346±0,200
Активность комплемента по 50% гемолизу	60,500±2,542	<u>45,500±1,460*</u> 37,000±2,540*	<u>43,350±1,370*</u> 49,280±2,830
CD3 <sup>+</sup> лф, 10 <sup>9</sup> /л	1,367±0,060	<u>0,970±0,060*</u> 1,510±0,180*	<u>0,900±0,080*</u> 0,940±0,090
CD4 <sup>+</sup> лф, 10 <sup>9</sup> /л	0,758±0,035	<u>0,534±0,030*</u> 0,720±0,110**	<u>0,550±0,030*</u> 0,590±0,020
CD8 <sup>+</sup> лф, 10 <sup>9</sup> /л	0,751±0,029	<u>0,362±0,020*</u> 0,750±0,100*	<u>0,380±0,040*</u> 0,420±0,030
Иммуноглобулины, г/л			
А	2,144±0,108	<u>2,200±0,130</u> 4,305±0,350*	<u>2,350±0,200</u> 2,370±0,200
G	13,605±0,461	<u>8,850±0,260*</u> 17,520±1,120*	<u>8,950±0,300*</u> 14,770±1,703**
M	2,147±0,113	<u>2,710±0,390</u> 2,745±0,270	<u>2,720±0,420</u> 2,586±0,308

Примечание. В числителе — показатели до лечения, достоверность различий по сравнению со здоровыми; в знаменателе — показатели после лечения, достоверность различий по сравнению с больными до лечения. \* p < 0,01; \*\* p < 0,05.

комплексное лечение с димефосфоном достоверно снижало активность комплемента на 38,3% (p < 0,01).

Изучение показателей клеточного звена иммунитета у больных ГЗК, страдающих шизофренией, выявило, что после лечения средствами базисной терапии сниженные до лечения количество CD4<sup>+</sup>лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>лф) и CD8<sup>+</sup>лф не изменились. В основной же группе сниженные до лечения CD3<sup>+</sup>лф повысились на 35,77%, CD8<sup>+</sup>лф — на 25,84%, CD4<sup>+</sup>лф — на 51,74% (p < 0,001) и полностью нормализовалось количество CD8<sup>+</sup>лф и CD4<sup>+</sup>лф. Увеличилось и содержание Ig A и Ig G (соответственно в 1,95 и в 1,98 раза; p < 0,001). Во всех группах в процессе лечения уровень Ig M не менялся.

В процессе лечения больных шизофренией с ГЗК при значительном улучшении в группе сравнения исчезновение признаков воспаления (регрессия и отсутствие появления новых гнойных, пустулезных элементов) наблюдалось в течение 9±0,26 дней, в основной группе — в течение 5±0,45 дней на фоне нормализации иммунологических показателей (p < 0,001). При улучшении отмечались отчетливое уменьшение признаков воспаления в течение 11±0,28 дня в группе сравнения и 7±0,51 дня — в основной

группе с положительной динамикой лабораторных показателей (p < 0,001). В течение 6 месяцев среди больных шизофренией не было повторных обращений по поводу кожного заболевания.

Как видно из рис. 2, применение димефосфона в комплексной терапии со средствами базисной терапии и психотропным лечением в основной группе позволило добиться клинического улучшения в психическом статусе у 62,5% больных, в группе сравнения — лишь у 22,5%. В структуре психопатологической картины шизофрении у больных ГЗК в динамике лечения с димефосфоном зарегистрировано уменьшение аффективной насыщенности бредовых идей (у 20% и 10% — в основной группе и группе сравнения соответственно), выраженности галлюцинаторных проявлений (у 17,5% и у 7,5% соответственно), нормализация аффективных расстройств (у 5% и 2,5%).

В процессе лечения с димефосфоном негативные проявления в 20,2% наблюдений нивелировались, в группе сравнения уменьшения выраженности негативных проявлений не отмечено.

Таким образом, включение в комплекс терапии пиодермии димефосфона способствовало коррекции нарушений иммунной системы организма, в том числе показателей клеточного

ЛИТЕРАТУРА

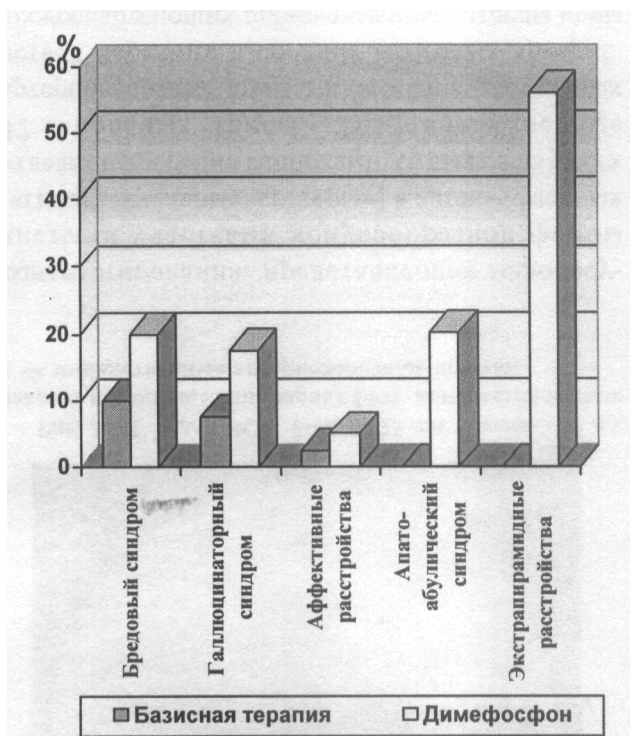


рис. 2. Клиническая эффективность димефосфона у больных шизофренией с ГЗК.

звена иммунитета и уровня sL-селектина, позволило быстрее купировать обострение кожных проявлений пиодермии, сократить сроки лечения, предупредить рецидивирование и продлить ремиссии при этом заболевании.

Больные шизофренией с сопутствующими ГЗК хорошо переносили комплексную терапию, включавшую димефосфон, и не отмечали у себя нежелательных реакций. Димефосфон оказался совместимым с другими лекарственными средствами, в том числе с психотропными, способствуя улучшению психического состояния больных.

Проведенные нами исследования подтверждают общую концепцию [6, 8] вовлечения иммунной системы в патогенез заболевания как шизофрении, так и пиодермии. Отечественный лекарственный препарат димефосфон доступен для больных и лечебных учреждений по стоимости, не вызывает нежелательных лекарственных реакций, может быть средством патогенетической терапии пиодермии у больных шизофренией. Препарат хорошо переносится больными, в том числе пожилого возраста, и может применяться не только в стационаре, но и амбулаторно. Высокая терапевтическая активность димефосфона, отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать его для лечения больных шизофренией с сопутствующими ГЗК разных возрастных групп.

1. Данилов, В.И. Состояние механизмов циркуляторного обеспечения головного мозга у больных с церебральными опухолями и фармакологическая реабилитация их нарушений / В.И.Данилов, М.Ф. Исмагилов, Х.М. Шульман, И.А. Студенцова // Неврол. вестн. — 1994. — Вып. 1-2. — С. 22—24.

2. Зиганшина, Л.Е. Механизм действия димефосфона / Л.Е. Зиганшина, И.А. Студенцова, А.У. Зиганшин, И.Х. Валеева // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1992. — № 2. — С. 43—45.

3. Исмагилов, М.Ф. К вопросу о механизме действия димефосфона при вегетососудистой дистонии у детей / М.Ф. Исмагилов, Р.И. Алеветдинов, В.М. Ослопов, И.А. Студенцова: Отчет для фармкомитета Минздрава СССР для служебного пользования. — Казань, 1985. — 5 с.

4. Исмагилов, М.Ф. Влияние димефосфона на динамику неврологического дефицита у больных сосудистыми поражениями головного мозга / М.Ф. Исмагилов, В.И. Данилов, И.А. Студенцова, К.П. Тавлуй // Фармакология и токсикология фосфорорганических веществ. — Казань, 1996. — С. 22.

5. Новосёлов, В.С. Пиодермии / В.С. Новосёлов, Л.Р. Плиева // Российский медицинский журнал. — 2004. — Т.12, №5. — С. 327—335.

6. Семке, В.Я. Диагностика параметров иммунитета больных шизофренией в течение заболевания / В.Я. Семке, Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова и др. // Клиническая психонейроиммунология. — Томск: ООО «Изд-во РАСКО», 2003. — 300 с.

7. Смулевич, А.Б. Вялотекущая шизофрения в общемедицинской практике / А.Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т.4, № 5. — С. 3—12.

8. Сорокина, Е.В. Особенности иммунного статуса у больных пиодермией / Е.В. Сорокина, Е.А. Курбатова, С.А. Масюкова // Вестн. дерматол. и венерол. — 2005, №5. — С. 4—10.

9. Цибулькина, В.Н. Оптимизация клинического применения димефосфона на основе исследований ведущих механизмов его действия: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1997. — 44 с.

10. Юсупова, Л.А. Современные аспекты диагностики и фармакотерапии хронических дерматозов у больных с психическими и поведенческими расстройствами / Л.А. Юсупова, Р.Х. Хафизьянова // Монография. — Казань: Новые знания, 2005. — 264с.

11. Abbot, N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability / Abbot N.J. // Cell Mol Neurobiol. — 2000. — №2. — P.131—147.

12. Karlsson, H. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia / Karlsson H., Bachmann S., Schroder J. et al. // Proc. Natl. Acad.Sci USA. — 2001.— №98. — P. 4634—4639.

13. Klein, N.J. Degradation of glycosaminoglycans and fibronectin on endotoxin-stimulated endothelium by adherent neutrophils - relationship to CD11b/CD18 and L-selectin expression / N.J. Klein, M. Levin, S. Strobel, A. Finn // J. Infect. Dis. — 1993. — № 4. — P. 890—898.

14. Lillehoj, E.P. Serum antibodies reactive with nonhuman primate retroviruses identified in acute onset schizophrenia / Lillehoj E.P., Ford G.M., Bachmann S. et al. // J. Neurovirol. — 2000. — №6. — P. 492—497.

Поступила 06.03.09.

