

## **ПРЕДИКЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ БОЛЬНЫХ, ДЛИТЕЛЬНО СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

Для лечения больных шизофренией нейролептики используются чаще всего без ограничения длительности терапии. Теоретическим основанием для этого является целый ряд описанных в статье гипотез. На практике неограниченная по времени терапия нейролептиками оказывается не эффективной и сопряжена с осложнениями для больных. Целью исследования явился поиск предикторов эффективности длительной терапии нейролептиками больных шизофренией. Всего было исследовано 269 пациентов, форма исследования рандомизированная, контролируемая. Доказана эффективность в качестве предикторов терапии: возраста пациентов, признаков их социальной адаптации, моторно-мышечных дисфункций, содержания в сыворотке крови низкомолекулярных пептидов.

**Ключевые слова:** нейролептики, социальная адаптация, моторно-мышечные дисфункции, коэффициент тремора, «средние молекулы».

For therapy of schizophrenic patients, neuroleptics are commonly used without restriction of therapy duration. In practice, time-unrestricted therapy with neuroleptics is ineffective and is associated with complications for patients. The purpose of investigations has been the search for predictors of efficiency of a prolonged neuroleptics therapy of schizophrenic patients. 269 patients have been studied, the study was randomized and controlled. The age of patients, signs of their social adaptation, motor-muscle dysfunctions, blood serum content of low-molecular peptides have been proved as effective predictors of therapy. Key words: neuroleptics, social adaptation, motor-muscle dysfunctions, tremor coefficient, "middle molecules".

Шизофрения – одно из наиболее тяжелых психических заболеваний, которое характеризуется прогрессирующим течением и проявляется дезинтеграцией мышления, нарушениями эмоционально-волевых функций и поведения. Шизофрения – распространенное расстройство: заболеваемость 10–70 человек на 100 000 населения, распространенность – 3–4 на 1000, риск заболевания в течении жизни – около 1% [17, 27]. Обычно шизофрения начинается в позднем подростковом или юношеском возрасте и представляет собой хроническое заболевание, чаще всего приводящее к инвалидности. Оно характеризуется либо непрерывным течением, либо острыми приступами с различными периодами ремиссии между ними. Острые эпизоды шизофрении чаще всего протекают с позитивными симптомами: бредом, галлюцинациями, нарушениями мышления, изменениями настроения и кататоническими симптомами. У пациентов с хроническими формами заболевания развиваются негативные симптомы: отсутствие влечений и инициативы, социальная отгороженность и уплощение эмоциональной выразительности.

Психофармакология шизофрении начала широко внедряться в практику в 60-х годах. С созданием нейролептических препаратов и введением их в клиническую практику многие ранее широко применявшиеся методы лечения шизофрении отошли на второй план, а применение некоторых из них полностью прекратилось (например, хирургических методов). Нейролептические средства обладают весьма

многогранными фармакологическими свойствами, их главное достоинство заключается в способности уменьшать и даже устранять многие клинические проявления шизофрении. Эти лекарства угнетают психомоторное возбуждение и снимают аффективную напряженность, подавляют чувство страха, ослабляют агрессивность, устраняют или ослабляют многие психопатологические симптомы – бред, галлюцинации, автоматизмы. Кроме того, нейролептики уменьшают двигательную активность, способствуют развитию брадикинезии и понижению мышечного тонуса. Основные механизмы антипсихотического действия нейролептиков связаны с их антидофаминэргическим действием: блокируя дофаминовые рецепторы в головном мозге, они уменьшают действие дофамина в центральных синапсах и понижают его способность изменять синтез циклического аденозинмонофосфата. Блокирующее действие антипсихотических лекарств особенно отчетливо проявляется в мезолимбической, нигростриарной и тубероинфундибулярной системах, в которых плотность дофаминовых рецепторов особенно высока. К нейролептикам относятся алифатические, пиперидиновые и пиперазиновые производные фенотиазина, тиоксантены, бутирофеноны, дигидроиндолоны, дибензоксазепины, дибензодиазепины, дифенилбутилпиперидины, бензамиды. В последнее десятилетие в практику внедряются так называемые атипичные нейролептики (ремексиприд, оланзапин, рисперидон и сертиндол), являющиеся серотонин-дофаминовыми антагонистами.

Успешное применение нейролептиков изменило облик психиатрических больниц. В 60-х годах часто говорили о революционных изменениях в психиатрии благодаря хлорпромазину, который ранее применялся в качестве антигельминтного препарата при энтеробиозе преимущественно в ветеринарной практике. Первый опыт был настолько поразительно впечатляющим, что назначения нейролептиков больным шизофренией стали проводиться повсеместно. Тактически эта терапия проводилась чрезвычайно длительными курсами, которые продолжались годами либо непрерывно в течении жизни больных. Не знающая аналогий в клинической медицине длительность терапии нейролептиками нашла объяснение в целом ряде клинических гипотез.

Целесообразность «непрерывности» терапии нейролептиками больных шизофренией объяснялась тем, что эти лекарства патогенетически действуют на болезненный процесс. Так как для шизофрении характерна прогрессивность, включая заключительный этап течения болезненного процесса, терапия нейролептиками рассматривается в рамках этой гипотезы как средство стабилизации болезни, а также в качестве меры профилактики хронизации и углубления дефекта личности. [23]. В рамках другой гипотезы предполагается, что длительная терапия нейролептиками шизофрении необходима для сохранения удовлетворительного уровня редукции психотических нарушений. В этом заключается смысл так называемой «поддерживающей терапии», необходимой для «обеднения клинической картины и формирования апсихотических структур по типу пустых каркасов» [5]. Еще одна точка зрения заключается в том, что длительность и непрерывность терапии нейролептиками шизофрении – обязательное условие для проявления активизирующего воздействия этих лекарственных средств на базисные нарушения: инертность психических процессов и аутизм. Именно эта теория лежит в основе концепции «саногенного лекарственного патоморфоза шизофрении» [1, 4].

Но наиболее популярна точка зрения о том, что длительная и непрерывная терапия нейролептиками в состоянии стимулировать открытый E. Bleuler феномен обратимости процессуальных изменений при шизофрении. Многие ученые пришли к выводу о возможности с помощью систематического лечения нейролептиками трансформировать «неблагоприятную процессуальную шизофрению, имеющую выраженную тенденцию к исходу в слабоумие, на любом этапе течения процесса в прогностически благоприятные шизоаффективные психозы». Авторы этой гипотезы пишут, что относительный характер понятия «исход» применительно к шизофрении стал еще более очевидным после длительного применения нейролептиков. Этот вывод служит объяснением тому факту, что якобы с началом психофармакотерапии шизофрения либо завершается более благоприятно, либо вообще устраняются любые препятствия для «естественного для шизофрении самоизлечения». При этом подчеркивается, что «психопатологические нарушения, лежащие в основе шизофренического дефекта, не являются стойкими, т.е., в строгом понимании, дефицитарными, а оказываются обратимыми» [18, 19, 20].

Так как перечисленные выше гипотезы занимали в научной литературе доминирующие позиции, тактические вопросы лечения нейролептиками шизофрении до 80-х годов прошлого столетия практически не обсуждались. Сам диагноз «шизофрения» стал как бы сам по себе обозначать необходимость непрерывного назначения лекарственных препаратов. В результате к концу 90-х годов появилось первое поколение больных шизофренией, которые в течении всей своей жизни непрерывно получали терапию нейролептиками. Первые сомнения в целесообразности проведения лечения по принципу «как угодно долго» были высказаны в 80-е годы. Тактические вопросы назначения нейролептических препаратов, необходимость соблюдения строгих показаний и противопоказаний, их уточнение, схемы лечения стали обсуждаться на специальных тематических научных конференциях. Тогда же были опубликованы первые серьезные сомнения в качестве перечисленных выше гипотез о необходимости непрерывного лечения нейролептиками пациентов с шизофренией. В ряде работ было установлено, что сами нейролептические препараты при их избыточном и излишне длительном назначении вызывают расстройства мышления, безразличие и отгороженность. Оказалось, что применение нейролептиков за пределами границ их терапевтической эффективности способствует слиянию аффективных, галлюцинаторно-параноидных и моторно-двигательных нарушений, что приводит к формированию стойких психопатологических образований полностью резистентных к какой-либо терапии. Наиболее важно, что многие исследователи пришли к выводу о невозможности преодоления в ходе терапии нейролептиками свойственной шизофрении тенденции к хронизации и формированию дефекта личности. Существенной критике в научной литературе был подвергнут и тезис «обратимости» базисных расстройств при шизофрении как противоречащий общебиологическим и патобиологическим закономерностям. Избыточная нейролепсия при шизофрении, как показали научные исследования, приводит не к «обратимости», а к снижению психоэнергетического потенциала, феноменологически не отличимого от ведущих на стадии дефекта психопатологических расстройств [9, 11, 15, 22, 25].

Крайне важным является то, что проблема длительности и непрерывности терапии нейролептиками шизофрении, кроме собственно научной, имеет морально-этический и экономический аспекты. Избыточность терапии нейролептиками в целом

ряде случаев объясняется таким феноменом, как социальная интолерантность медицинских работников к пациентам с шизофренией [23]. Что касается экономической стороны вопроса, озабоченность затратами на поддерживающую терапию пациентов с шизофренией постоянно фигурирует в качестве наиболее важного вопроса в здравоохранении экономически развитых стран [26].

Несмотря на многие критические замечания и сомнения, бессистемное ограничение терапии нейролептиками шизофрении недопустимо. Недавно проведенные исследования показали, что рецидив заболевания развивается примерно у 75% больных через 12–18 месяцев после прекращения лечения [21]. Как же должны быть определены границы эффективности терапии нейролептиками больных с шизофренией? Рядом авторов были предложены методы предикции эффективности данного метода лечения при возникновении у больных специфических осложнений (экстрапирамидная симптоматика, включающая острую дистонию, акатизию, паркинсонизм и позднюю дискинезию, а также ряд побочных явлений со стороны вегетативной, нейроэндокринной, сердечно-сосудистой систем, нарушение зрения и гемопоза). Было выяснено, что между переносимостью нейролептиков и их клинической эффективностью нет строгого параллелизма. Это означает, что многие пациенты с хорошей переносимостью нейролептиков резистентны к ним [10]. Еще один сложный вопрос заключается в том, что клинические критерии, отражающие психопатологические аспекты шизофрении, не достаточны для предикции эффективности терапии, так как существуют различия в их интерпретации. Причем в таком сложном вопросе, как предикция эффективности терапии, недостаточно эффективным показало себя применение психометрических шкал [16].

Анализ литературы показывает, что тематика предикции границ эффективности терапии нейролептиками больных шизофренией – весьма актуальная, важная и одновременно сложная теоретическая задача. Вероятно, для ее решения в качестве предикторов эффективности терапии должны быть изучены сопряженные клинические и клинико-биологические параметры, отражающие общую биологическую реактивность пациентов с шизофренией.

Целью настоящего исследования явилось более рациональное использование типичных нейролептиков для лечения пациентов, длительно страдающих шизофренией, путем усовершенствования системы показаний и противопоказаний к длительной терапии этими медикаментозными средствами данной категории больных. «Длительная терапия нейролептиками» как метод лечения определялся нами в соответствии с формулировкой С. Perris (1979): «Длительная терапия нейролептиками больных шизофренией подразумевает назначение этих медикаментозных средств в среднетерапевтических дозах не менее одного года» [23]. Для осуществления намеченной цели исследовались возраст больных шизофренией, характер их социально-трудовой адаптации, клинические особенности моторно-мышечных дисфункций, чувствительность пациентов к нейролептикам, лабораторные показатели сыворотки крови для оценки состояния общего токсикоза. Предикция эффективности длительной терапии исследованных больных шизофренией производилась нами на основании изучения эффектов отмены длительной терапии нейролептиками.

Материал и методы

Всего было обследовано 269 больных шизофренией.

Форма исследований: рандомизированная контролируемая.

Возрастной состав обследованных больных шизофренией был неоднороден: до 30 лет – 1,5%, от 31 до 40 лет – 13,0%, от 41 до 50 лет – 20,1%, от 51 до 60 – 40,5%, от 61 до 70 – 9,3% и 71 год и старше – 5,6%. Значительную долю составили больные шизофренией в возрасте от 51 до 60 лет (40,5%) и больные пожилого и старческого возраста (24,9%).

Основную часть больных шизофренией составили больные с типичным вариантом (48,7%) и неблагоприятным вариантом (30,5%) параноидной шизофрении. У 13,0% больных установлен диагноз остаточной шизофрении, у 3,0% больных имело место приступообразное течение шизофрении, у 4,5% больных отмечен диагноз простая шизофрения. Все пациенты длительно страдали шизофренией и являлись инвалидами первой и второй групп. Длительность болезни у 29,7% пациентов составила от 21 до 25 лет, 10,4% больных – от 26 до 30 лет и 14,5% пациентов болели свыше 31 года. Длительность болезни от 11 до 20 лет имела место у 30,5% и от одного до 10 лет – у 14,9%

Все изученные больные до начала экспериментальной части настоящей работы получали длительную терапию типичными нейролептиками. Длительная терапия нейролептиками включала непрерывный прием как одного и того же препарата, так и смену одного лекарства другим. Изучение эффективности длительной терапии атипичными нейролептиками и раздельное изучение эффективности нейролептиков, принадлежащих к различным классам химических веществ, не входило в задачи настоящего исследования. Для длительной терапии нами использовались флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, галоперидол, тиоридазин. 36% исследованных пациентов получали депо-препараты. 24,7% принимали одновременно два нейролептика. Суточная доза проводимого лечения не превышала 700 мг хлорпромазинового эквивалента. С целью профилактики экстрапирамидных нарушений использовалось назначение циклодола в дозах от 5 до 10 мг в сутки. Профилактика экстрацеребральных осложнений осуществлялась назначением поливитаминов, витаминов группы В. При необходимости применялись кардиотропные и гепатотропные препараты.

Отмена терапии осуществлялась одномоментно. Если имел место факт обострения состояния пациентов, они переводились на «корректирующую» терапию нейролептиками в средних дозах указанными выше препаратами в течении 10 дней. Необходимость в длительной терапии нейролептиками была обозначена для тех пациентов, у которых после ее отмены требовалось многократное назначение «корректирующей» терапии (например, трижды в течении двух месяцев, четырежды в течении трех и т.д.). Эта группа пациентов имела высокий риск обострения и поэтому переводилась на постоянную поддерживающую терапию нейролептиками. Пациенты, переводимые на корректирующую терапию, или пациенты, чье состояние вообще не изменилось после отмены нейролептиков, квалифицировались как имеющие «низкий риск обострения» и «не нуждающиеся в длительной терапии нейролептиками». Срок катамнеза составил два года. Клиническая оценка состояния больных, характер их социально-трудовой адаптации, зависимость состояния больных от проводимого лечения осуществлялись с помощью психометрической шкалы «Стандартизированная регистрация клинических данных о течении эндогенных психозов и пограничных состояний под влиянием психофармакотерапии» [12]. Исследование чувствительности к нейролептикам проводилось с помощью графической корректурной пробы методом В.И. Агаркова [2]. Для оценки мышечного тонуса и мышечной силы применялась

методика Г.П. Губы [3]. Определение уровня низкомолекулярных пептидов в сыворотке крови осуществлялось методом гельфильтрационного разделения плазмы [8]. При статистической обработке и анализе полученных данных применялись расчеты средних и относительных величин, ошибка репрезентативности. Для выявления корреляционной зависимости между сроками после отмены ДТН и коэффициентом тремора у больных шизофренией с различным характером социальной адаптации применялся метод ранговой корреляции [13].

#### Результаты и обсуждения

Риск обострения у исследованных больных шизофренией после отмены длительной терапии нейролептиками и, следовательно, необходимость в этом методе терапии существенно зависели от пола и возраста. Высокий риск обострения имел место у пациентов: мужчин до 40 лет, женщин до 50 лет. У больных старше 40 лет (у мужчин) и 50 лет (у женщин) более эффективной оказалась корригирующая терапия. Существенно, что на протяжении всего срока катмнеса отмена длительной терапии нейролептиками не привела к изменению состояния 16,2% больных младше обозначенного выше возраста и 57,4% – старше. Полученные данные полностью соответствуют литературным. Так, в исследованиях А.Ф. Скугаревского (1988) был доказан факт резкого снижения способности больных с шизофренией ассимилировать терапевтический потенциал нейролептиков: у мужчин после 40 и женщин после 50 лет [10]. О пятидесятилетнем рубеже для систематической нейролептической терапии шизофрении есть ссылки в исследованиях С.Г. Gottfries (1981), А. Pietzcker (1978), С. Perris (1976) [16, 23, 24]. В этой связи мы считаем, что данные о возрасте больных шизофренией должны быть учтены при составлении рекомендаций по лечению и стандартов терапии.

В группе исследованных больных с высоким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиков отмечались преимущественно «экстравертные» формы социально-трудовой адаптации: двойная ориентировка, симбиотическая зависимость, монотонная активность, пассивная подчиняемость. Эти формы социальной адаптации позволяли пациентам свободно перемещаться в отделениях, участвовать практически во всех предусмотренных видах труда, иметь личные вещи. При общении эти пациенты вели себя в меру тактично. Они интересовались телевидением, радио и газетами, поддерживали связь с родственниками. Для пациентов с низким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками были характерны «извращенно-тонические» и «атонические» формы социальной адаптации. Для «извращенно-тонической» формы социальной адаптации были характерны противодействия предъявляемым требованиям, оппозиционность и агрессивность, отсутствие сотрудничества. Статистически чаще в этой группе наблюдались патологически повышенный аппетит, гомосексуальные тенденции, суицидальные высказывания и отказ от труда. Для атонических форм поведения характерными были: адинамия, дезориентировка, нарушение узнавания, неспособность к самообслуживанию и труду, угасание инстинктов либо их извращение (например, нанесение самоповреждений). Таким образом, необходимость в длительной терапии нейролептиками наблюдалась при относительно сохранной структуре личности, наличии у пациентов специфических для этого заболевания форм социальной адаптации. Очевидная дезадаптация пациентов, фактическая трансформация негативных симптомов в дефицитарные соответствуют низкой

эффективности длительной терапии таких пациентов нейролептиками и преимуществу корригирующей терапии.

Пациенты с шизофренией, статистически достоверно отличающиеся риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками, существенно различались характером моторно-мышечных дисфункций как в количественном, так и в качественном отношении. Среди пациентов с высоким риском обострения моторно-мышечные дисфункции имелись у 56,2%. В целом они характеризовались произвольностью и были включены в сознательную деятельность. Так, по просьбе больные этой группы могли прекращать нецеленаправленные движения или задерживать их на любое время, произвольно выбранное экспериментатором. Эти движения возобновлялись только при условии отсутствия внешних запрещающих стимулов. Моторно-мышечные дисфункции локализовались в этой группе в области мимической мускулатуры, головы, рук и достоверно чаще носили асинхронный характер. Амплитуда этих полупроизвольных движений постоянно менялась, что придавало им хаотичный характер. Мышечная гипертония, определяемая по наличию у пациентов симптома «зубчатого колеса», отмечалась у 28,3% больных. Измерение мышечной силы у пациентов данной группы показало отсутствие значимых различий по сравнению со здоровыми лицами. Среди больных шизофренией, для которых экспериментальным путем было доказано преимущество корригирующей терапии, моторно-мышечные дисфункции были выявлены у 84,8%. Из них у 73,1% патологические движения были полностью лишены произвольности. Возможность модуляции этих движений инструкциями извне отсутствовала. Нецеленаправленные движения возникали во всех отделах тела, включая нижний пояс, что было нетипичным для пациентов с высоким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками. Движения носили синхронный характер. У 68,7% пациентов с низким риском обострения была обнаружена выраженная мышечная гипертония по наличию у них симптома «зубчатого колеса». Мышечная сила этих пациентов существенно и достоверно ( $P < 0,05$ ) уступала аналогичным показателям пациентов с высоким риском обострения и психически здоровых из контрольной группы.

Полупроизвольный характер моторно-мышечных дисфункций у пациентов с высоким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками, локализация этих движений в области мимической мускулатуры и рук, асинхронность, асимметричность и хаотичный характер этих движений, а также отсутствие значительного изменения мышечного тонуса (до появления симптома «зубчатого колеса») у большинства больных свидетельствуют о том, что речь идет о вычурных движениях, свойственных собственно шизофрении. Моторика пациентов с низким риском обострения (симметричные, низкоамплитудные движения с вовлечением ног, произвольные и сочетающиеся со снижением мышечной силы и выраженной мышечной гипертонией) клинически соответствует хроническому нейролептическому синдрому. В соответствии с современными взглядами в возникновении такого рода нарушений, кроме наследственной предрасположенности, возраста и пола, весомую роль играет хроническая передозировка нейролептиками [16].

Все исследованные больные прошли тест на чувствительность к нейролептикам по коэффициенту мануального тремора. Измерения проводились как на фоне проведения длительной терапии нейролептиками, так и после экспериментальной отмены этого метода лечения. В целом практически у всех длительно страдающих

шизофренией больных отмечалась повышенная чувствительность к нейролептикам. Однако у пациентов с высоким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками чувствительность к этим медикаментозным средствам имела обратимый характер, восстанавливаясь после отмены терапии до нормальных значений. У пациентов с низким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками чувствительность к ним имела малообратимый или необратимый характер. Интерпретация полученных результатов осуществлялась нами в соответствии с пояснением и рекомендациями автора методики В.И. Агаркова. Значения коэффициента мануального тремора свыше условной величины 6.3 свидетельствуют о повреждении мозговых структур, регулирующих пластику и тонус мышечных движений. Спонтанное восстановление коэффициента мануального тремора у пациентов с высоким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиков свидетельствует о том, что реализация данного метода терапии с большой долей вероятности может быть рассмотрена как фактор таких повреждений. С другой стороны, факт восстановления коэффициента мануального тремора до нормальных величин в рассматриваемой группе больных свидетельствует об относительной сохранности мозговых структур, ответственных за регуляцию мышечного тонуса. Хотя аналогичная тенденция была характерна для 35,6% пациентов с низким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками, глубина повреждения соответствующих мозговых структур не позволила коэффициенту тремора этих больных стабилизироваться на приемлемом уровне. Таким образом, коэффициент мануального тремора, определенный методом В.И. Агаркова, является высокоинформативным для прогноза эффективности метода длительной терапии нейролептиками больных шизофренией [6].

Для достижения поставленной цели нами исследовался уровень «средних молекул» в сыворотке крови пациентов, длительно страдающих шизофренией. В последние годы большинство авторов пришли к мнению, что повышенный уровень «средних молекул» в сыворотке крови отражает степень эндотоксикоза. «Средние молекулы» представляют собой фракцию различных соединений плазмы крови с молекулярной массой от 300 до 5000 Дальтон. В составе «средних молекул» могут быть различные пептиды, гликопептиды, производные деградации альбумина, фибриногена, тромбина и других белков крови, включая некоторые гормоны и другие соединения (всего более 30 биологически активных веществ). Пристальное внимание к «средним молекулам» объясняется высокой биологической активностью их отдельных фракций, которые способны ингибировать метаболизм различных соединений, нарушать процессы тканевого дыхания и мембранного транспорта, эритропоэз, микроциркуляцию, обладают иммунодепрессивными, цитотоксическими, нейро- и психотропными свойствами. Экспериментально показано, что «средние молекулы» проявляют свое токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем мочевина, мочевая кислота, ароматические амины и т.д. Следует иметь в виду, что «средние молекулы» в плазме крови в значительной мере отражают процессы катаболизма, а при патологических состояниях – деструкции, которые имеют место в клетках организма. Установлено, что «средние молекулы» дают психотропный эффект. Активно исследуются патогенетическая связь уровня «средних молекул» с шизофренией. Исходя из этого мы попытались сопоставить клинические данные и показатели уровня «средних молекул», чтобы более объективно оценить выраженность эндотоксикоза и проследить терапевтическую динамику у больных с

различным риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиков. Исследованные больные с высоким и низким риском обострения после отмены длительной терапии нейролептиками отличались содержанием в сыворотке крови «уровня средних молекул». Содержание низкомолекулярных пептидов в сыворотке крови пациентов с высоким риском обострения соответствовало зоне риска, т.е. находилось в диапазоне от 0,280 до 0,310 ед. опт. плотности. Аналогичные параметры у исследованных больных с низким риском обострения соответствовали первой степени токсикоза (от 0,310 до 0,6 ед. опт. плотности.) После отмены длительной терапии нейролептиками у пациентов в первой группе «уровень средних молекул» через 2 месяца снизился и не превышал 0,280 ед. опт. плотности. У пациентов во второй группе отмена терапии нейролептиками существенно не повлияла на уровень средних молекул. Мы полагаем, что высокий риск обострения после отмены терапии нейролептиками коррелирует с более сохранными механизмами дезинтоксикации. Для пациентов с низким риском обострения характерным является поломка механизмов дезинтоксикации [7].

Проведенные исследования, таким образом, позволяют использовать сведения о возрасте пациентов с шизофренией, характере их социальной адаптации, клинических особенностях мышечных дисфункций, данные о мануальном треморе (по методике В.И. Агаркова), лабораторные данные о состоянии токсикоза, определяемого по содержанию «уровня средних молекул» в сыворотке крови, в качестве предикторов эффективности их терапии нейролептиками. Изученные параметры в совокупности достаточны для квалификации общей биологической реактивности пациентов с шизофренией. Пожилой и старческий возраст, очевидные признаки социальной дезадаптации, генерализация моторно-мышечных дисфункций с выраженной мышечной гипертонией, показатели мануального тремора больше 6,3 (по методике В.И. Агаркова), уровень содержания «средних молекул» свыше 0,280 ед. опт. плотности свидетельствуют в совокупности о низкой эффективности длительной терапии типичными нейролептиками таких пациентов, преимуществе корригирующей терапии короткими курсами. Внедрение апробированных методов предикции позволит применять нейролептики более рационально, не доводя суммарную дозу до токсических значений, и соблюдать при этом принцип терапевтической целесообразности.

### **Литература**

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1981.
2. Агарков В.И. Метод прогноза непереносимости нейролептиков // Гигиена и санитария. – 1981. – № 9. – С. 50–51.
3. Губа Г.П. Справочник по неврологической семиологии. – Киев: Вищ. шк., 1983. – 520 с.
4. Ерышев Н.Т. Фармакологическая коррекция проявлений шизофренического дефекта // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний: Сб. науч. тр. – Л., 1986. – Т. 113. – С. 62–69.
5. Жислин С.Г. О некоторых сторонах действия нейролептиков и их отношении к течению шизофрении // Материалы к съезду: 2-й Всерос. съезд невропатологов и психиатров. – М., 1967. – С. 498–500.
6. Обьедков В.Г. Диагностика этапов трансформации дефектных состояний при шизофрении по признакам социальной адаптации и моторно-мышечным дисфункциям

// Здравоохранение. – 1999. – № 12. – С. 43–45.

7. Обьедков В.Г. Уровень средних молекул (УСМ) у больных шизофренией с различным характером социальной адаптацией при терапии нейролептиками // Теория и практика медицины: Сб. науч. тр. – Мн., 1999. – Вып. 1. – С. 120–121

8. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: Электрофорез и ультрацентрифугирование: Практ. пособие. – М.: Наука, 1981. – 286 с.

9. Семенов С.Ф., Семенова К.А. Иммунологические основы патогенеза нервных и психических заболеваний. – Ташкент: Медицина, 1984. – 336 с.

10. Скугаревский А.Ф. Реактивность и резистентность к терапии больных шизофренией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / НИИ общей и судебной медицины им. В.П. Сербского. – М., 1988. – 44 с.

11. Смулевич А.Б., Пантелеева Г.П. Некоторые актуальные проблемы клинической психофармакологии // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1983. – № 9. – С. 1345–1354.

12. Стандартизированная регистрация клинических данных о течении эндогенных психозов и пограничных состояний под влиянием психофармакотерапии: Метод. рекомендации / Сост.: Г.Я. Авруцкий, С.Г. Зайцев. – М., 1975. – 68 с.

13. Шевченко И.Т., Богатов О.П., Хрипта Ф.П. Элементы вариационной статистики для медиков. – Киев: Здоровье, 1970. – 105 с.

14. Штернберг Э.Я. Возрастные изменения клиники // Шизофрения: Клиника и патогенез. – М., 1969. – С. 120–165.

15. Crow T.J., Stevens M. Age disorientation in chronic schizophrenia: The nature of the cognitive deficit // Br. J. Psychiatry. – 1978. – Vol. 133. – P. 137–142.

16. Gottfries C.G. Long-Term Neuroleptic Treatment: Benefits and Risks. Proceedings from a Workshop // Acta Psychiatr. Scand. 1981. – Vol. 63, Suppl. 291. – P. 65–159.

17. Grebb J.A., Cancro R. Schizophrenia: clinical features. In: Comprehensive textbook of psychiatry, eds Kaplan H.I., Sadock B.J., 5th ed. Volume 1. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.

18. Harding C.M., Zubin J., Strauss J.S. Chronicity in schizophrenia: Fact partial fact. or artifact? // Hosp. community Psychiatry. – 1987. – Vol. 38, № 5. – P. 477–486.

19. Kolle K. Psychiatrie: Ein Zehrbuch für Studierende und Ärzte. – Stuttgart, 1961. – 297 s.

20. Langfeldt G. Diagnosis and prognosis of schizophrenia // Proc. Rog. Soc. Med. - 1960. - Vol. 53, № 12. - P. 1047-1052.

21. Livingstone M.G. Management of schizophrenia // Prescribers J. - 1996; 36:206-215.

22. Mayer M., Alpert M., Stastny P. Multiple contributions to Clinical Presentation of flat affect in schizophrenia // Schizophr. Bull. - 1985. - Vol. 11, № 3. - P. 420-426.

23. Perris C. Indications for Long-Term Pharmacological Treatment of Schizophrenic Syndromes // Pharmacopsychiatry. - 1976. - Bd. 9, № 4. - P. 149-158.

24. Pietzcker A. Langzeitmedikation bei schizophrenen Kranken // Nervenarzt. - 1978. - Bd. 49, № 9. - S. 518-533.

25. Sommers A.A. Negative symptoms: conceptual and methodological problems // Schizophr. Bull. - 1985. - Vol. 11, № 3. - P. 364-379.

26. Welbel L. Trudnosci oceny wyników farmakologicznego leczenia schizofrenii // Psychiatr. Pol. - 1980. - T. 14, № 1. - S. 51-57.

27. Yakely J.W., Murray R.M. Schizophrenia // Medicine. - 1996: 6-10