

## Предварительные результаты применения нового иммуномодулятора ронколейкина в комплексной терапии детей, больных шизофренией №05 2005

Автор: Г.В.Козловская, Т.П.Клюшник, М.А.Калинина, И.В.Щербакова, Н.И.Голубева  
НЦПЗ РАМН, Москва

Номера страниц в выпуске: 259-262

Известно, что детская рано начавшаяся шизофрения отличается злокачественностью течения, резистентностью к терапии и высоким уровнем инвалидизации. Фармакотерапия ранней детской шизофрении имеет приоритетное значение в общей программе лечения и реабилитации пациентов. В связи с этим поиск новых дополнительных средств патогенетической терапии, позволяющих добиться повышения безопасности и эффективности лечения эндогенных психических заболеваний у детей, является важной клинической и социальной задачей.

Известно, что детская рано начавшаяся шизофрения отличается злокачественностью течения, резистентностью к терапии и высоким уровнем инвалидизации. Фармакотерапия ранней детской шизофрении имеет приоритетное значение в общей программе лечения и реабилитации пациентов. В то же время риск возникновения нежелательных побочных эффектов, включая экстрапирамидные расстройства, злокачественный нейролептический синдром и др., ограничивает необходимую длительность нейролептической терапии и ее эффективность. В связи с этим поиск новых дополнительных средств патогенетической терапии, позволяющих добиться повышения безопасности и эффективности лечения эндогенных психических заболеваний у детей, является важной клинической и социальной задачей.

Анализ литературы, посвященной исследованиям иммунной системы при шизофрении у детей и взрослых, свидетельствует о существенных изменениях врожденного и приобретенного иммунитета, а также их взаимосвязи с клиническими характеристиками заболевания. Накопленные за последние десятилетия данные во многом подтвердили аутоиммунную гипотезу развития шизофрении. При шизофрении было выявлено два разноплановых процесса дисфункции иммунологической реактивности в виде активизации гуморальной ветви иммунитета при одновременном снижении активности клеточного уровня, гипо- и гиперактивности иммунологических реакций и их истощении в зависимости от длительности и остроты болезни, о роли в этих механизмах ретровирусов, особенно на начальных этапах заболевания. Установлено также, что нарастание уровня аутоантител к нейротрофину – фактору роста нервов (ФРН) в сыворотке крови больных шизофренией сопровождается снижением уровня продуцирования цитокинов, необходимых в регуляции иммунологических процессов, что связано с типом и темпом прогрессивности заболевания, а выявленная повышенная дегрануляционная активность нейтрофилов – с активацией шизофренического процесса [1–8]. Кроме того, в ряде работ [4, 5, 9, 10] показаны принципиально важные синергические взаимодействия нервной и иммунной систем, ноотропная активность иммунологических медиаторов (цитокины), которые на гуморальном уровне осуществляют межклеточное взаимодействие (интерлейкины-1, 2). В связи с этим чрезвычайно важным представляется утверждение ряда ведущих исследователей иммунологической системы при шизофрении о прогностической эффективности использования в лечении данного заболевания иммуномодулирующих средств, которые могут рассматриваться как патогенетическое воздействие, оказывающее положительное влияние и на клинические характеристики болезни, оптимизируя функционирование всей иммунологической системы [2, 4, 5]. Так, использование ряда иммуномодуляторов, таких как левомизол, тимоген, интерферон, ликолипид, Т-активин, миелопид и др., в комбинации с основной психотропной терапией приводило к нормализации не только иммунологических показателей у леченых пациентов, но и к улучшению их психического состояния, причем в рамках как психозов, так и пограничных нарушений [1, 6, 9, 11–13].

В настоящее время перспективными иммунотропными средствами для использования в психиатрической практике представляются цитокины, поскольку они продуцируются как иммунокомпетентными клетками, так и клетками нервной системы и являются идентичными для обеих систем.

Среди препаратов цитокинового ряда особого внимания заслуживает отечественный иммуномодулятор ронколейкин, являющийся полным структурным аналогом эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2) человека, обладающий тем же спектром функциональной активности. Одним из важных свойств ронколейкина является его способность опосредовать регуляторное воздействие на функции клеток врожденного и приобретенного иммунитета путем восстановления нарушенного баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов – хелперов первого и второго типов и восполнять недостаток эндогенного ИЛ-2 [14–17].

В настоящее время ронколейкин с успехом применяется в соматической медицине, в том числе у детей для лечения вторичных иммунодефицитов при тяжелых инфекциях, сепсисе, хирургической патологии, а также в неврологии. Обнадеживающие результаты получены при использовании ронколейкина в лечении бронхиальной астмы, atopического дерматита, рассеянного склероза. Недавно был установлен положительный эффект препарата при лечении эмоционально-поведенческих и депрессивно-астенических расстройств у больных с сосудистыми поражениями головного мозга, нарушением мозгового кровообращения [14–16, 18–22].

В целом накопленный опыт применения этого препарата в клинической практике выявил ряд очевидных преимуществ ронколейкина по сравнению с другими иммуномодуляторами. В их числе возможность достижения иммунотропного эффекта при использовании низких терапевтических доз, хорошая переносимость и отсутствие токсичности.

В связи с изложенным есть основание полагать, что включение ронколейкина в комплексную терапию шизофрении у детей может повысить эффективность лечения благодаря регуляторному воздействию ИЛ-2 на функции врожденного и приобретенного иммунитета, а также обеспечению адекватной сопряженной деятельности интегративных биологических систем: иммунной и нервной. Кроме того, ожидаемым результатом от применения ронколейкина у больных шизофренией детей является возможность достижения положительных результатов лечения при использовании низких доз базовых антипсихотических препаратов и снижения риска возникновения побочных эффектов.

*Целью* настоящей работы являлось изучение эффективности препарата “Ронколейкин” в сочетании с нейролептиками при лечении больных шизофренией детей, для оценки возможностей повышения качества лечения, снижения доз антипсихотических препаратов и риска возникновения их побочных эффектов.

#### **Материал и методы**

Под наблюдением находились 20 детей в возрасте от 5 до 12 лет (средний возраст  $7 \pm 4$  года) с диагнозом рано начавшейся детской шизофрении, установленной в соответствии с диагностической классификацией МКБ-10 (F20.8xx3). Всех детей наблюдали и обследовали амбулаторно. Клиническое состояние оценивали клинко-психопатологически. В качестве дополнительного инструмента оценки использовали психометрическую шкалу позитивных и негативных симптомов PANSS [17].

В соответствии с типом течения заболевания обследованные больные были разделены на две группы. Группу 1 составили 10 детей с непрерывным злокачественным течением процесса, группу 2 – 10 пациентов с приступообразно-прогредиентной формой заболевания. Начало манифестации в обеих группах относилось к раннему возрасту. Длительность заболевания составляла 2–5 лет и более.

В исследование включены пациенты, которые на момент обследований не имели клинических и лабораторных признаков тяжелых инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В клинической картине детей группы 1 отчетливо выступали проявления специфического процессуального дефекта – эмоциональная и волевая дефицитарность, аутистические расстройства с выраженным нарушением речевых функций – задержками, регрессом речи, мутизмом. Негативные расстройства сочетались с отрывочными и неглубокими позитивными – кататоническими – симптомами, аффективными (преимущественно депрессивного круга), а также выраженными нарушениями внимания в виде феноменов псевдоглухоты и псевдослепоты, чрезвычайной краткости концентрации внимания при стимуляции и парадоксальной ригидности при выполнении ритуалов в структуре феномена тождества. Все дети этой группы являлись инвалидами.

В группе 2 основное место в клинической картине занимали позитивные (продуктивные)

симптомы – бредоподобное фантазирование, страхи, подозрительность и связанное с ними бредоподобное поведение, эпизодические иллюзорно-галлюцинаторные расстройства, аффективные колебания с суточным ритмом в виде преобладающих депрессивных нарушений с элементами гипомании во вторую половину дня, отдельные субкататонические проявления.

На этом фоне отмечены менее выраженные, чем в 1-й группе, негативные симптомы – эмоциональная уплощенность, извращение волевых процессов в виде диссоциированной психической работоспособности (комбинация сверхбыстрой пресыщаемости и неумимости в рамках сверхценной охваченности патологически монотематической деятельностью), гиперкинетические расстройства, негативизм и импульсивность, аутистические проявления, нарушения мышления и внимания, характерные для шизофрении. Течение процесса у больных данной группы было менее злокачественным, без выраженной деструктивной тенденции заболевания. Дети могли учиться по массовой школьной программе в условиях индивидуального обучения, дошкольники – эпизодически посещать детские учреждения, специальные кружки и секции (рисования, лепки, спортивные). При усилении перечисленных психопатологических проявлений дети, как правило, утрачивали способность к обучению.

#### Клиническое состояние пациентов, оцененное по субшкалам и кластерам PANSS (M±y) до и после лечения комбинацией рисполепт + ронколейкин

Выраженность психопатологических симптомов по субшкалам и кластерам PANSS	До лечения	После лечения	Уровень достоверности различий	
			Sign test	Wilcoxon Matched Paris test
Позитивные	15,5±2,7	13±2,2	p=0,004, z=3,01	p=0,005, z=2,8
Негативные	27±7	22,3±6,6	p=0,002, z=3,01	p=0,003, z=2,93
Общие психопатологические	47±8	37±9	p=0,01, z=2,41	p=0,004, z=2,84
Анергия	13±4	10,4±2,6	p=0,007, z=2,6	p=0,007, z=2,66
Нарушение мышления	9±1	7,4±1,1	p=0,01, z=2,47	p=0,01, z=2,5
Возбуждение	8,3±2,3	6±2	p=0,01, z=2,47	p=0,007, z=2,5
Депрессия	7,4±1,3	6±1	p=0,007, z=2,6	p=0,007, z=2,6
Параноидное поведение	7,8±1,5	5,8±1,4	p=0,04, z=2,0	p=0,01, z=2,36

Все пациенты до начала настоящего исследования длительное время получали различную психотропную терапию нейролептиками и антидепрессантами – галоперидолом, этаперазином, сонатаксом, неуплептилом, амитриптилином и др. в традиционных возрастных дозировках. Последние полгода дети принимали рисполепт в небольших дозах (не более 0,5 мг в сутки перорально), средние суточные дозы у всех пациентов составили 0,2–0,3 мг. Следует отметить, что на фоне проводимой длительной терапии малыми дозами рисполепта у детей наблюдали положительную динамику. Однако полученный результат, по-видимому, достигнув некоторого оптимума, выявлял тенденцию к сохранению достигнутого результата, отсутствию дальнейшего улучшения состояния больных, демонстрируя так называемый феномен мертвой зоны [23].

Лечение было усилено ронколейкином, который назначали в дозе 250 000 МЕ в водном растворе интраназально 1 раз в 3 дня, всего 4 приема на курс. Курс был повторен дважды. Одновременно дозы рисполепта были снижены в среднем по группе до 0,3 мг в сутки.

Лабораторные показатели определяли до и после курса лечения в сыворотке крови, взятой из пальца. Образцы сохраняли при -20°C в течение 1–2 нед до проведения анализа. Активность ЛЭ как показатель дегрануляционной активности нейтрофилов определяли

энзиматическим методом с использованием специфического субстрата XI-tert-BOC-Ala-ONp и оценивали в нмоль/мин × мл [24]. Для определения уровня Аат-ФРН использовали оригинальный твердофазный иммуноферментный анализ [3]. Титр антител оценивали в единицах оптической плотности (ед. оп. плотн.), каждый образец исследовали параллельно в трех пробах. Результаты иммунологического обследования сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 16 соматически и психически здоровых детей, сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп.

Статистическая обработка данных проведена с помощью статистической программы Statistica-6 (для Windows, StatSoft., Inc., USA, непараметрический анализ). Различия в клиническом состоянии и иммунном статусе до и после лечения определяли с помощью Sign и Wilcoxon Matched Paris тестов.

## Результаты и обсуждение

Анализ динамики психического состояния после курса терапии малыми дозами rispoleпта в сочетании с ронколейкином выявил заметное улучшение психического состояния у большинства пациентов (88%). У 2 больных состояние осталось прежним. Положительный эффект применения ронколейкина на фоне базового нейролептического лечения наметился через 1–2 нед от начала терапии. При повторном приеме этот эффект несколько усилился и сохранялся в течение 3 мес после окончания терапии.

После проведенной комбинированной терапии у всех детей уменьшилась напряженность и психопатологическая загруженность. Особо следует отметить улучшение речевых функций, особенно у детей с задержкой формирования или регрессом ранее имевшейся речи. Дети стали лучше понимать обращенную к ним речь, прислушиваться к речи других и выполнять некоторые инструкции, вступать с окружающими в диалог, используя жестовые знаки, слоги, отдельные слова и слова-метки. Поведение больных стало более упорядоченным, адекватным, улучшились способности к концентрации внимания.

У детей группы 1 наметилась тенденция к редукции аутистических проявлений, появился явный интерес к окружающему, избирательная общительность, причем не только с близкими людьми, но и с другими (например, с врачом или психологом), некоторая эмоциональная откликаемость, уменьшились проявления псевдоглухоты. У детей группы 2 увеличилась умственная работоспособность, улучшились память и когнитивные функции. У некоторых из них появились элементы критики к своему состоянию, редуцировались бредовая настроенность и страхи. Возрастная деятельность пациентов приобрела большую целесообразность, повысилась общая психическая активность.

В качестве побочных эффектов терапии наблюдали эпизодические тревожные сновидения у 2 больных и кратковременное снижение температуры тела до 35°C у 1 пациента.

Улучшение психического состояния отразилось в снижении исходных оценок по субшкалам и основным кластерам PANSS (см. таблицу). Было выявлено достоверное уменьшение выраженности позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики, что привело к снижению суммарного балла PANSS от 90±14 до 72±7 ( $p=0,002$ ;  $z=3,01$  – Sign-test и  $p=0,003$ ;  $z=2,9$  – Wilcoxon Matched Paris test), а также существенная редукция расстройств по кластерам: анергия, нарушение мышления, возбуждение, депрессия, параноидное поведение. В целом общий уровень расстройств, оцененный по шкале PANSS, снизился на 24%.

Следует отметить, что регресс психопатологической симптоматики на фоне комбинированного лечения нейролептик + ронколейкин наблюдали как у пациентов с приступообразно-прогредиентной формой течения шизофрении (вторая подгруппа), так и, что особенно важно, у больных с наиболее тяжелой злокачественной формой заболевания (1-я группа) независимо от длительности заболевания.

Результаты иммунологического обследования пациентов до начала терапии выявили значительное увеличение активности ЛЭ (286±32), по сравнению со средним значением этого показателя в контрольной группе (201±27,  $p<000001$ ). После проведенного лечения данный показатель в целом для группы практически не изменился (263±52). Однако у отдельных пациентов наблюдали разнонаправленные его изменения. Так, у 45% пациентов выявлено достоверное снижение активности ЛЭ (от 302±24 до 229±50,  $p=0,04$ ,  $z=2,04$ ), у 40% – умеренное ее повышение, и у 15% этот показатель остался неизменным. Средний уровень Аат-ФРН до лечения составлял 1,03±0,19, достоверно превышая контрольное значение (0,66±0,12,  $p=0,0003$ ). После лечения у 50% больных наблюдали снижение уровня Аат-ФРН, у 40% пациентов – его умеренное повышение; у 10% детей уровень аутоантител к ФРН практически не изменился. В целом отсутствие изменений в состоянии приобретенного иммунитета может быть обусловлено большой латентностью аутоиммунных реакций (период

полужизни IgG составляет 18–25 дней).

Таким образом, сочетанное применение нейролептического препарата “Рисполепт” и иммуномодулятора “Ронколейкин” у больных с рано начавшейся шизофренией в первые же недели от начала лечения приводит к существенному снижению выраженности расстройств психотического уровня и улучшению когнитивных функций, в первую очередь внимания и речевых. Следует отметить, что положительный клинический эффект наблюдался при значительно сниженных дозах базового лечения рисполептом.

Положительные результаты, достигнутые при лечении ронколейкином, подтверждают общий механизм психонейроиммуномодуляции и коррекции как следствие синергизма воздействия иммуномодуляторов в целом (в частности, данного препарата) на нервную и иммунологическую системы [5, 9, 10]. Это отмечается и в тенденции к нормализации некоторых иммунологических показателей и в заметном нейролептическом эффекте, достигаемом с помощью малых терапевтических доз используемого нейролептика.

Несмотря на предварительность полученных данных, положительные результаты терапии ронколейкином позволяют рекомендовать этот препарат как эффективное и безопасное средство в качестве “терапии сопровождения” к базисной нейролептической терапии детской шизофрении, в том числе и малокурабельной, рано начавшейся, злокачественной формы заболевания.

Портал CON-MED.RU:

[https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina/psikhiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina-05-2005/predvaritelnye\\_rezultaty\\_primeneniya\\_novogo\\_immunomodulyatora\\_ronkoleykina\\_v\\_komplek\\_snoy\\_terapii\\_det/](https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2005/predvaritelnye_rezultaty_primeneniya_novogo_immunomodulyatora_ronkoleykina_v_komplek_snoy_terapii_det/)