

УДК 616.895.532:612.398.12:547.96.006

© Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадин М.О., 2009

## ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОМАКСУ ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадин М.О.

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (Харків); Луганський державний медичний університет; Луганський інститут праці та соціальних технологій*

**Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадин М.О.** Динаміка морфологічних показників мікрогемодинаміки у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при застосуванні імуномаксу та альфа-токоферолу // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 75-77.

У хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків встановлені чітко виражені морфологічні порушення з боку мікроциркуляторного русла (МЦР). Включення комбінації сучасного імуноактивного препарату імуномаксу та вітамінного засобу альфа-токоферолу (вітаміну Е) сприяє ліквідації морфологічних порушень з боку МЦР та поліпшенню мікрогемодинаміки у хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, мікроциркуляція, морфологічні показники, терапевтична резистентність, імуномакс, альфа-токоферол.

**Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадин М.О.** Динаміка морфологічних показників мікрогемодинаміки у хворих параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю при застосуванні імуномаксу та альфа-токоферолу // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 75-77.

У больных параноидной шизофренией (ПШ) с терапевтической резистентностью (ТР) к нейролептикам установлены четко выраженные морфологические нарушения со стороны микроциркуляторного русла (МЦР). Включение комбинации современного иммуноактивного препарата иммуномакс и витаминного средства альфа-токоферол (витамина Е) способствует ликвидации морфологических нарушений со стороны МЦР и улучшению микрогемодинамики у больных ПШ с ТР к нейролептикам.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, микроциркуляция, морфологические показатели, терапевтическая резистентность, иммуномакс, альфа-токоферол.

**Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Kutko I.I., Peresadin N.A.** Dynamics of morphological indexes microhaemocirculation patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance at application immunomax and alpha-tocopherol // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 75-77.

At patients paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics establishes accurately expressed disturbances from a microcirculatory channel (MC). Including of a combination modern immunoactive preparation immunomax and alpha-tocopherol (vitamin E) promotes liquidation of morphological disturbances from party MC and to improvement microhaemocirculation at patients PS with TR to neuroleptics.

**Key words:** paranoid schizophrenia, microcirculation, morphological indicators, therapeutic resistance, immunomax, alpha-tocopherol.

**Вступ.** Терапевтична резистентність (ТР) у хворих параноїдною шизофренією (ПШ) є вельми актуальним проблемою для сучасної клінічної психіатрії, оскільки на даний час число хворих з наявністю ТР досягло 30-45% і навіть більш від загальної кількості пацієнтів, госпіталізованих в спеціалізовані психіатричні і психоневрологічні стаціонари з даною патологією [1,16]. Механізми формування ТР при ПШ достатньо складні і ще порівняно мало вивчені, тому вони підлягають подальшому дослідженню. Недостатньо розроблені також патогенетично обґрунтовані підходи до лікування пацієнтів з даною патологією [1,3]. У наших попередніх роботах встановлена наявність виражених морфологічних розладів з боку мікроциркуляторного русла у хворих ПШ з наявністю ТР, що може мати важливе значення в механізмах розвитку резистентності до нейролептиків, оскільки сприяє розвитку гіпоксії [5,6]. Відомо, що системна гіпоксія обумовлює закономірні порушення функціональної активності з боку ендотелію мікросудин, зокрема дефіцит вироблення оксиду азоту (NO), який грає найважливішу роль в регуляції внутріклітинних обмінних процесів, і особливо міжклітинної взаємодії [7,8]. Тому нашу увагу привернула можливість вивчення впливу комбінації сучасного імуноактивного препарату імуномаксу та вітамінного засобу альфа-токоферолу (вітаміну Е) на стан мікрогемодинаміки у хворих ПШ з наявністю ТР до нейролептиків.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та Інституту неврології, психіатрії та наркології АМН України (Харків) і являє собою фрагмент теми НДР "Імунні та метаболічні порушення в патогенезі шизофренії і депресивних розладів різного генезу та

їх корекція" (№ держресресстрації 0108U009465).

**Метою** роботи було вивчення морфологічних показників мікрогемодинаміки у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при застосуванні імуномаксу та альфа-токоферолу.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами було обстежено 96 хворих (65 чоловіків та 31 жінка) з терапевтичною резистентністю шизофренією. Симптоматика, що наголошувалася у пацієнтів відповідала діагностичним критеріям МКХ-10 для шизофренії з резистентністю до стандартних нейролептиків (за критеріїв резистентності вважалася відсутність терапевтичного ефекту при прийомі не менше двох стандартних нейролептиків, що відносяться до різних хімічних груп, в терапевтично адекватних дозах; тривалість прийому кожного з двох препаратів, що застосовувалися до цього, складала не менше 6 тижнів) [11,17].

Для досліджень були вибрані хворі, страждаючі параноїдною формою шизофренії, що згідно вітчизняним класифікаціям відповідало галюцинаторному і маревному варіантам безперервно перебігаючій шизофренії і шубообразній шизофренії. У хворих з нападоподібно-прогресивним варіантом захворювання простежувалися, в основному, 2 типи перебігу хвороби, а саме: середньопрогресивний і несприятливий варіант шубообразного типу течії, що клінічно наближається до безперервно перебігаючого. Термін захворювання у хворих параноїдною формою шизофренії склав від 12 до 15 років (після постановки клінічного діагнозу), при цьому середня частота госпіталізацій у цих хворих впродовж захворювання складала від 2 до 5 в рік, з тривалістю одного стаціонарування не менше, чим 1,5 місяці. Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (50 хворих) та зіставлення (46 пацієнтів). Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, та додатково

пацієнти основної – комбінацію імуномаксу та альфа-токоферолу (вітаміну Е).

Імуномакс – це препарат, імунофармакологічні механізми якого складаються з активації таких ланок імунної системи: НК-клітини, які через 2-3 год після впливу імуномаксу посилено експресують молекули активації CD69. Цитолітична активність НК-клітин зростає в 3 рази; циркулюючі моноцити через 2-4 год після активації імуномаксом починають секретувати цитокіни: інтерлейкін-8, інтерлейкін-1b та фактор некрозу пухлин альфа; нейтрофільні гранулоцити активуються при посередництві моноцитів, прямої дії на нейтрофільні гранулоцити препарат не чинить. Інтерлейкін-8, що секретується моноцитами, спричиняє активацію нейтрофільних гранулоцитів, що чітко проявляється через 24 год після впливу імуномаксу; тканинні макрофаги, що проявляється в зміні морфології цих клітин, підсиленні продукції бактеріцидних субстанцій, зміни активності 5'-нуклеотидаз; утворення антитіл проти чужорідних антигенів, розчинних і корпускулярних [3]. Препарат застосовують: для корекції ослабленого імунітету, лікування патологічних станів (кондиломи, бородавки, дисплазії), спричинених вірусом папіломи людини, лікування інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу, хламідією, мікоплазмою, уреоплазмою, іншими бактеріями і вірусами [14]. Імуномакс випускається ТОВ «Іммафарма» (РФ), затверджений Наказом МОЗ України №834 від 15.12.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Альфа-токоферол (вітамін Е) – жиророзчинний вітамін, який має високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, покращує споживання тканинами кисню, виявляє ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин. Імуномодельючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету. Цей препарат випускається у виді капсул, кожна з яких містить α-токоферолу апетату (вітаміну Е) (у перерахунку на 100 %) 0,1 г [2]. Вітамін Е випускається ВАТ «Київський вітамінний завод», затверджений Наказом МОЗ України № 140 від 17.03.2004 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0717/01/02).

В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) [4], яку здійснювали за допомогою фотоопічної лампи ПЦА-2М. Додатково використовували також метод морфометрії капілярів за допомогою капіляроскопу М-70 А [10]. При цьому аналізували калібр і хід мікросудин, наявність аневризми і судинних клубочків, АВК, функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), число діючих капілярів, швидкість і характер кровотоку в МЦР, стан позасудинних (параваскулярних) зон [12]. Крім того, при морфометрії капілярів враховувалася форма капілярних петель і їхнє число в полі зору, стан капіляроскопічного фону, характер кровотоку і видимість мікросудин [15].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження призводили на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- та багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), що розраховані на аналіз імунологічної та біохімічної інформації [9].

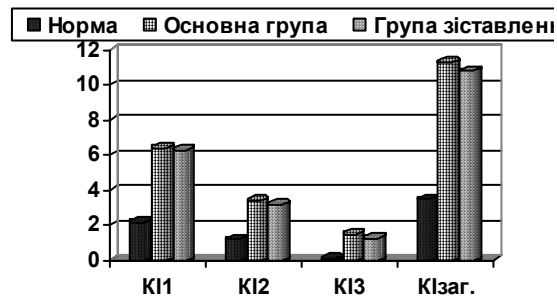
**Отримані результати та їхній аналіз.** Аналіз отриманих даних показав, що у всіх хворих ПШ з ТР до нейролептиків є значні порушення зі сторони

мікрогемодинаміки, які виражалися у вигляді звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту (АВК) до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; слайдж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявності периваскулярного набряку. При цьому загальний кон'юнктивальний індекс (КІ<sub>заг.</sub>), що показує ступінь кількісних змін мікроциркуляції, в 3,2 рази перевищував показник норми (табл. 1).

**Таблиця 1.** Стан мікрогемодинаміки у хворих ПШ з ТР до нейролептиків до лікування (M±m)

КІ	Норма	Основна група (n=51)	Група зіставлення (n=46)	p
КІ <sub>заг.</sub>	3,5 ± 0,2	11,3±0,5***	10,8±0,35***	>0,05
КІ <sub>1</sub>	2,2 ± 0,14	6,4±0,25***	6,3±0,2***	>0,05
КІ <sub>2</sub>	1,2 ± 0,18	3,4±0,1**	3,2±0,12**	>0,05
КІ <sub>3</sub>	0,1±0,01	1,5±0,05***	1,3±0,1***	>0,05

**Примітка:** в таблиці 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; стовпчик P – вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.



**Рисунки 1.** Показники мікрогемодинаміки у хворих ПШ з ТР до нейролептиків до лікування (M±m)

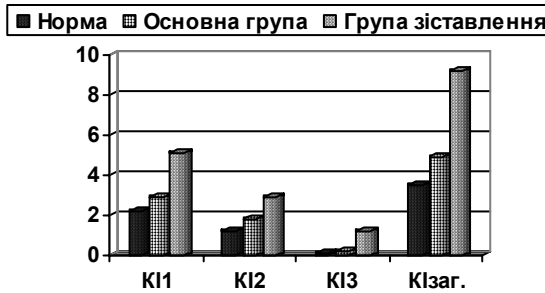
При проведенні ББК у динаміці встановлено, що в ході лікування в основній групі хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, які отримували імуномакс та альфа-токоферол (вітамін Е), мала місце тенденція до нормалізації показників МЦР, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації слайдж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку. У цих хворих поступово розсмоктувалися мікрогеморагії, а саме при кількісній оцінці мікроциркуляції в період реконвалесценції КІ<sub>заг.</sub> склав 5,4±0,3 бали і був в 1,8 рази нижче, ніж у групі зіставлення, наближаючись до показників норми (таблиця 2).

**Таблиця 2.** Стан мікрогемодинаміки у хворих ПШ з ТР до нейролептиків після лікування (M ± m)

КІ	Норма	Основна група (n=50)	Група зіставлення (n=46)	p
КІ <sub>заг.</sub>	3,5 ± 0,2	4,9 ± 0,3	9,2 ± 0,5**	<0,01
КІ <sub>1</sub>	2,2 ± 0,14	2,9 ± 0,17	5,1 ± 0,3**	<0,05
КІ <sub>2</sub>	1,2 ± 0,18	1,8 ± 0,12	2,9 ± 0,12*	<0,05
КІ <sub>3</sub>	0,1±0,01	0,2 ± 0,02	1,2 ± 0,07**	<0,01

У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показників МЦР, що віддзеркалює збереження підвищення у цих пацієнтів показників КІ. Аналогічна тенденція виявлена і при морфометрії капілярів: у хворих основної групи зникали блідість і каламутність фону, підвищувалося число функціонуючих капілярних пе-

тель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, прискорювався кровотік (рис. 2).



Рисунки 2. Показники мікрогемодинаміки у хворих ПШ з ТР до нейролептиків після лікування ( $M \pm m$ )

У хворих групи зіставлення також зберігалися суттєво виражені зсуви показників мікрогемодинаміки, в тому числі наявність каламутності фону та зменшення кількості функціонуючих капілярів, їх деформація та сповільнення кровотоку. Ці дані підтверджені нами і при проведенні морфометрії капілярів: при цьому дослідженні спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних петель, розширення венозної браши і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятникоподібний кровотік. При морфометрії капілярів встановлені блідість і каламутність фону, зниження видимості капілярних петель і зменшення їх числа (3-5 петель на 1 мм), поліморфність капілярів, уповільнення і зернистість кровотоку, у ряді випадків стаз крові.

Таким чином, на момент завершення лікування у пацієнтів основної групи (які отримували комбінацію імуномаксу та альфа-токоферолу (Вітаміну Е)) відмічалась чітко виражена позитивна динаміка, а в низці випадків навіть практично повна нормалізація стану мікроциркуляції, що характеризується покращенням показників МЦР. У пацієнтів основної групи мікроциркуляторні показники наближались до нормальних значень. У хворих групи зіставлення залишалися суттєві зсуви морфологічних та функціональних показників мікрогемодинаміки, що свідчило про незавершеність патологічного процесу в організмі та наявність порушень мікроциркуляції. Отже, у хворих ПШ з ТР до нейролептиків, встановлені чіткі порушення мікрогемодинаміки. Після завершення лікування у хворих основної групи мала місце наявність чітко вираженої тенденції до нормалізації морфологічних показників мікроциркуляції, в тому числі підвищення АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення проявів стаза крові, ліквідація сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярний набряк, поряд з цим також розсмоктувалися мікрогеморагії. У хворих ПШ з ТР до нейролептиків групи зіставлення не відмічено повної нормалізації показників МЦР, що свідчить про потребу проведення додаткових заходів до лікування таких хворих.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив комбінації сучасного імуноактивного препарату імуномаксу та вітамінного засобу альфа-токоферолу (вітаміну Е) на стан МЦР та мікрогемодинаміки у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків. Використання даної комбінації препаратів сприяє відновленню морфологічних та функціональних показників МЦР та покращенню мікроциркуляції. Виходячи з цього, можна рекомендувати викорис-

тання даної комбінації в комплексі лікування хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

#### Висновки:

1. У хворих ПШ з ТР до нейролептиків виявлені чітко виражені морфологічні порушення з боку МЦР у вигляді спазму артеріол, звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах.
2. Включення комбінації сучасного імуноактивного препарату імуномаксу та вітамінного засобу альфа-токоферолу (вітаміну Е) сприяє ліквідації морфологічних порушень з боку МЦР та покращенню мікроциркуляції у хворих ПШ з ТР до нейролептиків.
3. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним у клінічному плані використання вказаної комбінації препаратів у лікуванні хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной психозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1985. - 23 с.
2. Вітамін Е: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 17.03.2004 р. Наказом МОЗ України № 140.
3. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.12.2006 р. Наказ МОЗ України № 834.
4. Крылова Н.В., Соболева Т.М. Микроциркуляторное русло человека: Атлас - пособие. - М.: Изд-во УДН, 1985. - 63 с.
5. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Морфологические нарушения микроциркуляторного русла у больных психозом с терапевтической резистентностью // Украинский морфол. альманах. - 2005. - Т. 3, № 3. - С. 33 - 38.
6. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Терапевтическая резистентность при психозом и пути ее преодоления // Новості медицини і фармації. - 2005. - №16 (176). - С. 19.
7. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Патогенетическая роль нарушений метаболизма оксиду азоту в хворих на параноїдну психозом за наявності терапевтичної резистентності до нейролептиків // Український вісник психоневрології. - 2005. - Т. 13, Вип. 3 (44). - С. 38 - 40.
8. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Иммуные нарушения при резистентных формах психозом и их коррекция // Иммунология та алергология. - 2005. - № 3. - С. 92 - 93.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - Киев: Моріон, 2002. - 180 с.
10. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регуляции и нарушений. - Л.: Наука, 1989. - 295 с.
11. Недува А.А. Типология резистентных к терапии состояний у больных психозом // Журнал неврологии и психиатрии. - 1986. - №3. - С. 424-428.
12. Селезнев С.А., Назаренко Т.И., Зайцев В.С. Клинический аспект микроциркуляции. - Л.: Медицина, 1985. - 208 с.
13. Титанов А.С. Современное состояние учения о психозом // Росс. мед. вестник. - 2001. - Т. 6, № 1. - С. 41 - 45.
14. Тищенко А.Л., Сергеева Н.С., Кралин М.Ю. «Имуномакс» в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 11 (27). - С. 1526-1527.
15. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. - М.: Медицина, 1984. - 432 с.
16. Shama T., Harvey Ph. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies // University Press, Oxford. 2000. - 263 p.
17. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines// WHO: World Health Organization, Geneva, 1992. - 86 p.

Надійшла 29.11.2008 р.

Рецензент: проф. Б.П.Романюк