УДК 616.895.4-092:612.017.1.018
© Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О., 2009

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ПРИ ВВЕДЕННІ ПОЛІОКСИДОНІЮ ТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ

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

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

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О. Динаміка показників мікрогемоциркуляції та перекисного окислення ліпідів у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при введенні поліоксидонію та альфа-токоферолу // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 65-70.

Вивчений вплив комбінації сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію і вітамінного засобу альфа-токоферолу (вітаміну Е) на динаміку функціональних і морфологічних показників мікрогемоциркуляції у хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків. У хворих, що отримували ПО і альфа-токоферол, відмічено підвищення числа функціонуючих капілярів і зниження кон'юнктивальних індексів, що свідчить про позитивний вплив даної комбінації препаратів на стан мікрогемоциркуляції. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обгрунтованим включення ПО і альфа-токоферолу в програму лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, мікрогемоциркуляція, поліоксидоній, альфа-токоферол.

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько И.И., Пересадин Н.А. Динамика показателей микрогемоциркуляции и перекисного окисления липидов у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью при введении полиоксидония и витамина Е // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 65-70.

Было обследовано 102 больных с параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам. Были установлены существенные нарушения со стороны показателей микрогемоциркуляции и перекисного окисления липидов. Применение комбинации современного иммуноактивного средства полиоксидония и витаминного препарата витамина Е способствует практически полной нормализации состояния микрогемоциркуляции и показателей ПОЛ – МДА и ДК, что, в свою очередь, способствует более быстрому преодолению терапевтической резистентности.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, микрогемоциркуляция, перекисное окисление липидов, полиоксидоний, альфа-токоферол.

Rachkauskas G.S, Frolov V.M, Kutko I.I., Peresadin N.A. Dynamics of indicators microhaemocirculation and lipoperoxidations at sick of paranoid schizophrenia with therapeutic resistance at introduction polyoxidonium and vitamin E // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 65-70.

It has been surveyed 102 patients with paranoiв schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics. Essential disturbances from indicators microhaemocirculation and lipoperoxidations (POL) have been established. Application of modern immunoactive agents polyoxidonium and a vitamin preparation vitamin E promotes practically full normalisation of a condition microhaemocirculation and indicators the POL – MDA and DC and a recreation centre, that, in turn, promotes faster overcoming of therapeutic resistance.

Keywords: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance, microhaemocirculation, lipoperoxidations, polyoxidonium, alpha-tocopherol.

Вступ. Пошуки нових шляхів терапії ендогенних розладів, включення нових ланок в ланцюглікувальних заходів свідчить про те, що монотерапія шизофренії психофармакологічними препаратами свій пік та клінічна думка повертається до зваженої оцінки всіх методів лікування хворих на етапах психіатричної допомоги, вироблених наприкінці XX-го сторіччя [17].

Проблема терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків на даний час є однією з найважливіших в клінічній психіатрії. Від 30 до 60% хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) серед пацієнтів, госпіталізованих до психоневрологічних стаціонарів, мають ту чи іншу ступень ТР до нейролептиків, що змушує суттєво підвищувати дозування та тривалість введення психотропних препаратів, значно затримує досягнення клінічної ремісії та підвищує період перебування хворих на стаціонарному лікуванні [2,10].

Останнім часом з'явилися ряд робіт, вказуючих на зростаючу ТР при тривалому застосуванні психотропних препаратів при лікуванні шизофренії. Психіатри поновили пошуки та використання нетрадиційних методів лікування ендогенних процесуальних розладів: внутрішньовенне лазерне опромінювання крові, краніоцеребральна гіпотермія та ін. Багато авторів звертають увагу на те, що тривале застосування великих доз психотропних препаратів окрім прорахунків в оцінці стану хворого і переходу їх в хронічний перебіг хвороби, виявляється в токсичній дії на нервову, серцево-судинну, травну і ендокринну системи [12,19].

У число факторів, що визначають виник-

нення резистентності входять не тільки явища нейротрансміттерного дефіциту, але й функціональні зміни специфічних мембранних структур, патологічні зміни з боку імунної системи та системи мікроциркуляції, які є відповідальними за взаємодію з лікарськими засобами [14].

У зв'язку з цим представляє великий інтерес всестороннє вивчення клініко-психопатологічних, морфологічних, біохімічних та імунологічних чинників, на тлі порушення яких розвиваються резистентні до терапії затяжні і безперервно протікаючі психози в структурі ПШ, а також пошук способів лікування даних станів [6,7].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Інституту неврології, психіатрії і наркології АМН України та Луганського державного медичного університету і представляє собою фрагмент теми НДР: "Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації з даною патологією" (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою дослідження було вивчення динаміки функціональних і морфологічних показників мікрогемоциркуляції у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при застосуванні поліоксидонію та альфа-токоферолу.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 102 хворих (68 чоловіків та 34 жінки) з терапевтично резистентною шизофренією. Симптоматика, що наголошувалася у пацієнтів відповідала діагностичним критеріям МКХ-10 для шизофренії з резистентністю до стандартних нейролептиків (за критерій 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) [20].

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-прогредієнтним варіантом захворювання простежувалися, в основному, 2 типи перебігу хвороби, а саме: середньопрогридієнтний 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 стаціонування не менше, чим 1,5 місяці. Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (52 хворих) та зіставлення (50 пацієнтів). Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, та додатково пацієнти основної – комбінацію поліоксидонію (ПО) та альфа-токоферолу (вітаміну Е).

ПО – новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбоксиетил) -1,4-етиленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні [5]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антітілоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевоподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [13]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023).

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. Імуномоделюючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету [15]. Цей препарат випускається у виді капсул, кожна з яких містить α-токоферолу ацетату (вітаміну Е) (у перерахунку на 100 %) 0,1 г [3]. 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).

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали стан мікрогемодинаміки. При цьому в якості основного методу вивчення мікрогемоциркуляції здійснювали біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) [11] за допомогою фотощілинної лампи ЩЛ-2М виробництва ЗОМЗ (РФ). Додатково використовували також метод морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) з використанням капіляроскопу М-60 А. При проведенні ББК аналізували хід і калібр мікросудин, наявність судинних клубочків та аневризм, підраховували артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), оцінювали функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), число діючих капілярів, швидкість і характер кровотоку в МЦР, стан

позасудинних зон. При капіляроскопії враховувалася форма капілярних петель, їхнє число в полі зору, стан фону, характер кровотоку і видимість мікросудин [18]. При аналізі вираженості морфологічних зсувів з боку мікрогемодинаміки розраховувалися кон'юнктивальні індекси (КІ): судинних ($КІ_1$), внутрішньосудинних ($КІ_2$) та позасудинних (периваскулярних) ($КІ_3$) порушень, а також загальний кон'юнктивальний індекс ($КІ_{заг.}$) за формулою: $КІ_{заг.}= КІ_1+КІ_2+КІ_3$ [16].

Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) досліджували за вмістом у крові кінцевого продукту ліпопероксидації – малонового диальдегіду (МДА) [1] і проміжних – дієнових кон'югат (ДК) спектрофотометрично [4].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [8,9].

Результати дослідження та їх обговорення. На момент обстеження основними клінічними проявами у хворих на параноїдну шизофренію були явища хроніфікованої галюцинаторної симптоматики – вербальний псевдогалюциноз імперативного або коментуючого змісту стійкими маревними ідеями переслідування. Поведінка хворих визначалася змістом галюцинаторних переживань. Дефіцитарна симптоматика, яка спостерігалася у пацієнтів, мала характер вираженої аутизації, зі збідненням, або редукцією енергопотенціалу. При цьому ступінь негативних змін чітко корелювала з важкістю ендогенного процесу.

При проведенні ББК у хворих ПШ з ТР до нейролептиків відмічалися чітко виражені порушення з боку мікрогемодинаміки, які характеризувались спазмом артеріол, звивистостю і нерівномірностю калібру венул і капілярів, зменшенням кількості функціонуючих капілярів з утворенням внаслідок цього аваскулярних зон, нерідко появою сітчастої структури мікросудин, що є ознакою функціонуючих АВА [11], зменшенням АВК до 1:4 - 1:5; уповільненням кровотоку; виникненням сладж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявність периваскулярного набряку та мікрогеморагій та пігментних плям бурого кольору у позасудинних ділянках. У низці мікросудин, частіше артеріол відмічалися мікроаневризми.

При вивченні КІ було встановлено, що до початку проведення медичної реабілітації усі вони були вірогідно вище норми, причому кратність збільшення КІ в основній групі та групі зіставлення стосовно норми були практично однаковими (табл.1).

Таблиця 1. Показники мікрогемоциркуляції у хворих ПШ з ТР до нейролептиків до лікування (M ± m)

КІ	Норма	Основна група (n=52)	Група зіставлення (n=50)	P
$КІ_{заг.}$	3,5 ± 0,2	12,8±0,5***	12,55±0,35***	>0,05
$КІ_1$	2,2 ± 0,14	7,7±0,22***	7,65±0,24***	>0,05
$КІ_2$	1,2 ± 0,18	3,45±0,1**	3,34±0,12**	>0,05
$КІ_3$	0,1±0,01	1,65±0,04***	1,56±0,06***	>0,05

Примітка: в табл. 1 та 3: 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.

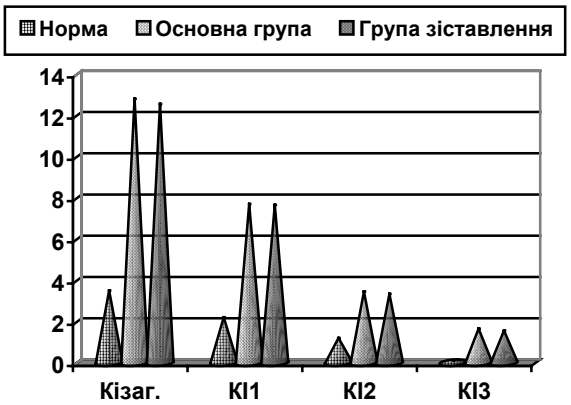

Рисунок 1. Показники мікрогемоциркуляції у хворих ПШ з ТР до лікування.

Дійсно, при аналізі даних, наведених у таблиці 1 видно, що $КІ_1$, який відображає вираженість судинних порушень, був збільшений в основній групі в середньому в 3,5 рази (P<0,01) та в групі зіставлення в 3,48 разів (P<0,01). $КІ_2$, що відтілює ступень внутрішньосудинних порушень мікрогемоциркуляції, був підвищений у хворих основної групи в середньому в 2,88 рази стосовно норми (P<0,01) та в групі зіставлення в 2,78 разів (P<0,01). Показник $КІ_3$, який характеризує стан параваскулярних зон системи мікрогемоциркуляції, в цей період дослідження був підвищений в основній групі в середньому в 16,5 рази (P<0,001) та в групі зіставлення в 15,6 рази (P<0,001). При цьому загальний кон'юнктивальний індекс ($КІ_{заг.}$), що показує ступінь кількісних змін мікроциркуляції, в основній групі був підвищений в середньому в 3,66 рази (P<0,001) стосовно норми та в групі зіставлення в - 3,59 рази перевищував відповідний показник норми (P<0,001) (рис. 1).

Таким чином, отримані дані свідчать, що у обстежених хворих ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування мали місце суттєві порушення з боку мікрогемодинаміки, які охоплювали усі відділи МЦР: судинний, внутрішньосудинний та позасудинний. В цілому це характеризує стан мікрогемоциркуляції як суттєво по-

рушений, внаслідок чого може відмічатися значне зменшення мікроперфузії органів та тканин, в тому числі печінки [16]. Дані, отримані нами при проведенні ББК, підтверджуються також результатами морфометрії капілярів ногтьового ложа, при якій виявлено блідість і каламутність фону, зниження числа функціонуючих капілярних петель у полі зору, відмічалося порушення форми капілярів, мало місце зниження швидкості кровотоку, навіть до його зупинки у низці мікросудин. Це, безумовно, негативно впливає на функціональний стан печінки та сприяє порушенням метаболічних процесів, в тому числі енергетичного метаболізму, у зв'язку з чим страждає енергозабезпеченість клітинних систем організму обстежених хворих [15].

Після проведення біохімічного обстеження було встановлено, що в обох групах обстежених хворих до початку лікування відмічалися однотипові зсуви з боку біохімічних показників. Вони характеризувалися підвищенням вмісту у крові продуктів ПОЛ – МДА та ДК (табл. 2).

Таблиця 2. Показники ПОЛ у хворих ПШ з ТР до нейролептиків до лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=52)	зіставлення (n=50)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	8,9±0,3***	8,6±0,25***	>0,05
ДК, мкмоль/л	6,2±0,15	18,4±0,3***	17,9±0,25***	>0,05

Примітка: в таблиці 2, 4 стовпчик P – різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

В основній групі хворих концентрація МДА в цей період складала 8,9±0,3 мкмоль/л при нормі 3,2±0,2 мкмоль/л, тобто була в середньому в 2,8 рази вище за норму (P<0,01). У групі зіставлення концентрація МДА складала в середньому 8,6±0,25 мкмоль/л, тобто була в 2,7 рази вище норми (P<0,01). Концентрація ДК була підвищена у всіх обстежених і складала в середньому 18,4±0,3 мкмоль/л в основній групі, що було в 3 рази вище норми (6,2±0,15 мкмоль/л; P<0,001). У групі зіставлення концентрація ДК у крові хворих хронічною патологією ГБС на тлі ГТ складала до початку проведення лікування 17,9±0,25 мкмоль/л, тобто була в 2,9 рази вище норми (P<0,001). Встановлено, що майже у всіх випадках як основної групи, так і групи зіставлення, при надходженні до стаціонару достовірне підвищення показника ПГЕ, який дорівнював у середньому 10,8±0,34 % (при нормі 3,5±0,25%; P<0,001).

Отже, до початку проведення лікування в обох групах обстежених хворих ПШ з ТР до нейролептиків мали місце практично однакові зсуви з боку біохімічних показників, які характеризувалися значним підвищенням концентрації у крові продуктів ПОЛ – МДА і ДК, що свідчило про метаболічні порушення у даних пацієнтів.

Після проведеного лікування у хворих наголошувалася значна позитивна динаміка. Явища резистентності суттєво зменшилися, покращився ефект нейролептичних засобів, зменшилися, або повністю редукувалися хроніфіковані продуктивні психопатологічні симптоми, соціальне функціонування пацієнтів. Емоційне реагування стало «живішим», мислення адекватнішим. Переважну більшість пацієнтів було переведено до амбулаторного нагляду.

При повторному проведенні ББК після курсу лікування було встановлено, що в основній групі хворих, які отримували ПО та вітамін Е, мала місце чітко виражена тенденція до нормалізації показників МЦР, в тому числі зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку. У цих хворих поступово розсмоктувалися мікрогеморагії, та в цілому покращувався стан мікрогемоциркуляції, про що свідчить підрахунок КІ (табл. 3).

Таблиця 3. Показники мікрогемоциркуляції у хворих ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного лікування (M ± m)

КІ	Норма	Основна група (n=52)	Група зіставлення (n=50)	P
$КІ_{заг.}$	3,5 ± 0,2	3,75 ± 0,25	6,3 ± 0,3**	<0,05
$КІ_1$	2,2 ± 0,14	2,3 ± 0,15	3,6 ± 0,18*	<0,05
$КІ_2$	1,2 ± 0,18	1,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1*	<0,05
$КІ_3$	0,1±0,01	0,15 ± 0,02	0,3 ± 0,02**	<0,05

Дійсно, при аналізі даних, які наведені у таблиці 2, видно, що в основній групі хворих усі вивчені КІ знизилися до верхньої межі норми (P>0,05). Це свідчить про суттєве покращення стану мікрогемоциркуляції у обстежених хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, в ході лікування зі застосуванням комбінації ПО та вітаміну Е. У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті препарати, відмічалось збереження більш виражених зсувів з боку показників МЦР, що віддображає збереження підвищення у цих пацієнтів показників КІ. Так, $КІ_1$, який характеризує судинні порушення, в цей період обстеження у хворих групи зіставлення був підвищений в середньому в 1,64 рази стосовно норми (P<0,05) та в 1,57 рази вище відповідного індексу у пацієнтів основної групи (P<0,05). Кратність збільшення $КІ_2$, що характеризує вираженість внутрішньосудинних порушень, у хворих групи зіставлення в цей період обстеження стосовно норми складала 2

рази (P<0,05) та відносно відповідного показника у основній групі - 1,85 рази (P<0,05). Показник $КІ_3$, який відображає вираженість позасудинних розладів, у групі зіставлення був збільшенний в цей період обстеження в середньому в 3 рази відносно норми (P<0,01) та в 2 рази – відносно відповідного показника у хворих основної групи (P<0,05). Інтегральний показник $КІ_{заг}$, у хворих групи зіставлення на момент завершення медичної реабілітації був підвищений в середньому в 1,8 рази (P<0,01) відносно норми та в 1,68 рази більше відповідного показника у пацієнтів основної групи (P<0,05) (рис. 2).

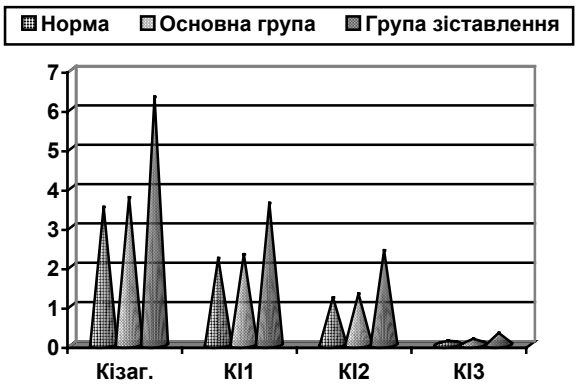

Рисунок 2. Показники мікрогемоциркуляції у хворих ПШ з ТР після проведеного лікування.

Аналогічні дані отримані також при морфометрії капілярів ногтьового ложа. У пацієнтів з основної групи в ході медичної реабілітації поступово зникали блідість і каламутність фону, підвищувалася кількість функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалася форма капілярів і їх калібр, суттєво прискорювався кровоток. У той же час у хворих групи зіставлення в цей період дослідження зберігалися виражені зміни капіляроскопічної картини, які характеризувалися збереженістю каламутності фону та зменшенням кількості функціонуючих капілярів, їх деформацією та сповільненням кровотоку. Дійсно, у більшості хворих групи зіставлення при капіляроскопії спостерігалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм лінійної шкали окуляра капіляроскопа) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних капілярних петель, розширення венозної бранші і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку, іноді відмічався маятникоподібний кровотік у мікросудинах.

При біохімічному дослідженні після проведеного лікування в основній групі хворих (яка в комплексі лікування отримувала антибактеріальний засіб азітроміцин та гепатопротектор лівенціале форте) відмічено зниження показників ПОЛ – МДА та ДК до верхньої межі норми (P>0,05). У групі зіставлення також відмічено зниження вмісту продуктів ПОЛ – МДА і ДК у крові, однак менше виражене, ніж у хворих основної групи. Тому у пацієнтів групи зіставлення зберігалося вірогідне підвищення концентрацій МДА і ДК, як відносно норми, так і відносно основної групи хворих (табл. 4).

Таблиця 4. Показники ПОЛ у хворих ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=52)	зіставлення (n=50)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	3,5±0,2	5,1±0,2*	<0,01
ДК, мкмоль/л	6,2±0,15	6,4±0,2	10,1±0,4**	<0,05

Як видно з таблиці 4, вміст МДА у хворих групи зіставлення був після завершення лікування в 1,6 рази вище норми (P<0,01) та в 1,5 рази вище аналогічного показника в основній групі (P<0,01). Концентрація ДК у пацієнтів групи зіставлення була в 1,63 рази вище норми (P<0,01) та в 1,58 рази вище аналогічного показника в основній групі (P<0,05).

Таким чином, на момент завершення курсу лікування у пацієнтів основної групи (які отримували ПО та вітамін Е) відмічалась чітко виражена позитивна динаміка, а в більшості випадків навіть практично повна нормалізація стану мікрогемоциркуляції та показників ПОЛ – МДА та ДК. У хворих групи зіставлення залишались суттєві зсуви морфологічних, функціональних показників мікрогемоциркуляції та біохімічних показників (МДА, ДК), що свідчило про незавершеність патологічного процесу в організмі та наявність порушень як з боку МЦР, так и метаболічного гомеостазу.

Висновки:

1. У хворих ПШ з ТР до нейролептиків виявлені чітко виражені морфологічні та функціональні розлади мікрогемоциркуляції у вигляді генералізованого спазму артеріол, звивистості та нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, наявності сітчастої структури мікросудин, що вважається ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення кровотоку у мікросудинах, розвиток сладж-синдрому I-II ступеня у венулах і капілярах. При морфометрії капілярів ногтьового ложа (капіляроскопії) виявлено блідість і каламутність фону, зниження числа функціонуючих капілярних петель у полі зору, порушення форми капілярів, зниження в них швидкості кровотоку, навіть до його зупинки у низці мікросудин.
2. При ПШ з ТР до нейролептиків у пацієнтів має місце суттєве підвищення концентрації у крові продуктів ПОЛ – кінцевого (МДА) і проміжних – ДК, що свідчить про активацію пероксидації ліпідів клітинних та внутрішньоклітин-

них біомембран. У патогенетичному плані це може мати негативне значення для хроніфікації психопатологічної симптоматики та сприяти розвитку ТР до психофармакотерапії.

3. Включення комбінації імуноактивного засобу ПО та вітамінного препарату вітаміну Е до комплексу лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків сприяє покращенню стану мікрогемоциркуляції, ліквідації морфологічних та функціональних порушень з боку МЦР. Так, в основній групі хворих, які отримували ПО та вітамін Е усі вивчені кількісні показники стану мікрогемодинаміки (КІ) після завершення основного курсу медичної реабілітації знизилися до верхньої межі норми, що свідчить про суттєве покращення стану мікрогемоциркуляції у обстежених хворих.

4. Застосування комбінації ПО та вітаміну Е в комплексі лікування ПШ з ТР до нейролептиків сприяє нормалізації рівня продуктів ПОЛ у сироватці крові, як кінцевого (МДА), так і проміжних (ДК) та зниженню ПГЕ до норми і, таким чином, виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект. Це має патогенетичне значення в плані відновлення показників метаболічного гомеостазу.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним в клінічному плані та перспективним використання комбінації імуноактивного засобу ПО та вітамінного препарату вітаміну Е при лікуванні хворих ПШ з ТР до нейролептиків.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
2. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной шизофренией: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – М., 1985. – 18 с.
3. Вітамін Е: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 17.03.2004 р. Наказом МОЗ України № 140.
4. Гаврилова В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. -1983. - № 3. - С. 33-36.
5. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, №2. – С. 195 – 201.
6. Кутько И.И. Антиоксиданты в лечении шизофрении (коррекция процессов перекисного окисления липидов) / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Журнал неврологии и психиатрии. – 1996. – №6. – С. 32-34.
7. Кутько И.И. Иммунные нарушения при резистентных формах шизофрении и их коррекция / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Імунологія та алергологія. – 2005. – №3. – С. 92-93.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Ecxel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2002. – 160 с.
10. Морозова М.А. Относительная лекарственная резистентность как следствие ошибочного подхода к лечению больного / М.А. Морозова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – №12. – С. 68-71.
11. Мчедлишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г.И. Мчедлишвили. - Л.: Наука, 1989. – 295 с.
12. Недува А.А. Типология резистентных к терапии состояний у больных шизофренией / А.А. Недува // Журнал неврологии и психиатрии. – 1986. – №3. – С. 424-428.
13. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
14. Рачкаускас Г.С. Параноїдна шизофренія. Клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі / Г.С. Рачкаускас. – Харків; Луганськ: Елтон, 2004. – 432с.
15. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – М.: Алев-В, 2003. - 648 с.
16. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемоциркуляции / С.А. Селезнев, Т.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
17. Тиганов А.С. Современное состояние учения о шизофрении / А.С. Тиганов // Рос. медицинский вестник. – 2001. – Т. 6, №1. – С. 41-45.
18. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. - М.: Медицина, 1984. - 432 с.
19. Sharma T. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies / T. Sharma, Ph. Harvey // University Press, Oxford. 2000. – 263 p.
20. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines// WHO: World Health Organization, Geneva, 1992. – 86 p.

Надійшла 11.04.2009 р.
Рецензент: проф. С.А.Кащенко