## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ**

**АННЄНКОВ ОЛЕГ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

# УДК 616.895.8 -071-074 : 159.953/.955

**ДИНАМІКА ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ, ПАТОПСИХОЛОГІЧНИХ ТА НЕЙРОХІМІЧНИХ ЗМІН ПРИ ПАРАНОЇДНІЙ ШИЗОФРЕНІЇ**

**В ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ**

14.01.16 - ПСИХІАТРІЯ

**АВТОРЕФЕРАТ**

**ДИСЕРТАЦІЇ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ**

**КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК**

**Харків-2007**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти

МОЗ України

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:**  | доктор медичних наук, професор Козідубова Валентина Михайлівна, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри психіатрії  |
| **Офіційні опоненти:**  | доктор медичних наук, професор Кутько Ігор Іванович, Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, головний науковий співробітник відділу клінічної, соціальної та дитячої психіатрії  |
|  | доктор медичних наук, професор Скрипніков Андрій Миколайович, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології |

Захист відбудеться “23” січня 2008 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.566.01 при Інституті неврології, психіатрії та наркології АМН України (61068, м.Харків, вул. Академіка Павлова, 46)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту неврології, психіатрії та наркології АМН України (61068, м.Харків, вул. Академіка Павлова, 46)

Автореферат розісланий “21” грудня 2007 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д64.566.01,

кандидат медичних наук ,

старший науковий співробітник Л.І. Дяченко

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність.** В останні роки в психіатрії досягнуті значні успіхи в терапії шизофренії. У клінічній практиці широко використовуються різні психотропні засоби, завдяки чому кількість хворих із грубопрогредієнтним перебігом процесу значно зменшилася. Разом з тим, активне застосування нейролептиків привело до такого негативного явища, як терапевтичний патоморфоз, що проявляється, насамперед, у схильності до затяжного перебігу хвороби й резистентності до психофармакотерапії (Волошин П.В., 2001; Марута Н.А., Бачеріков А.Н., 2001; Тиганов А.С., 2002; Напрєєнко O.K., 2004; Кутько И.И., 2005; Підкоритов B.C., 2005).

Крім того, при лікуванні хворих на шизофренію частіше стали виявлятися побічні ефекти й небажані явища при використанні нейролептиків, що потребує значної уваги, особливо при їх тривалому застосуванні. В той же час, сучасні погляди на проблему терапії хворих шизофренією свідчать про необхідність використання нейролептиків як на етапі значної активності хворобливого процесу, так і для підтримуючого лікування (Авруцкий Г.Я., Недува А.А,1988; Мосолов С.Н., 2001; Аведисова А.С., Вериго Н.Н., 2001; Битенский В.С., 2002; Ігнатов М.Ю., 2005; Скрипников А.М. із співавт., 2005).

На теперішній час існує значна кількість робіт, у яких відображені результати використання більшості із сучасних препаратів для лікування хворих на шизофренію, у тому числі й антипсихотиків останнього покоління. Наявність нових препаратів дало можливість їх застосування для лікування хворих з різними формами цього психозу. Ці препарати відрізняються терапевтичною ефективністю у лікуванні як продуктивних, так і негативних розладів при шизофренії, а також у випадках значної резистентності до традиційного лікування і характеризуються значно кращою переносимістю (Мосолов С. Н., Калинин В. В., Еремин А. В., 2002; Tollefson G., 1997). Слід зазначити, що особливо цінною якістю атипових антипсихотиків є їх можливість визивати редукцію негативної симптоматики при шизофренії з кращим відновленням можливостей адаптації, покращенням якості життя, що має суттєве соціальне значення (Вовин Р.Я., 1991; Козидубова В.М., Козидубова С.М., 2001; Незнанов Н.Г., Телия К.К., 2005).

Численні літературні дані свідчать про певну ефективність застосування препаратів у якості монотерапії. Разом з тим, клінічний досвід використання як нейролептиків типової структури, так і антипсихотичних засобів останнього покоління при лікуванні хворих на шизофренію показує, що монотерапія не завжди дає очікуваний результат. Призначення типових нейролептиків, які є більш доступними з економічної точки зору, супроводжується безліччю побічних дій і не завжди дає необхідний терапевтичний ефект. Недостатня ефективність більшості препаратів частіше всього пов'язана з неможливістю використання їх у терапевтично ефективних дозах у зв'язку з ризиком розвитку ускладнень. В той же час, застосування типових нейролептиків у недостатніх дозах приводить до формування терапевтичної резистентності, яка відзначається у більшості хворих на шизофренію, що суттєво ускладнює надання їм допомоги (Недува А.А., Говорин Н.В.,1992; Колюцкая Е.В., Дороженок И.Ю., Ильина Н.А., 1998; Гурович И.Я., Любов Е.Б., Шмуклер А.Б., 1999, 2000; Напрєєнко O.K., Процик В.О., Немилостива Г.О., 2002).

У зв'язку з зазначеним, сучасні дослідники підкреслюють, що на теперішній час атипові антипсихотики являються препаратами першого вибору при лікуванні шизофренії, серед яких особливе місце займають рисполепт та азалептин. Спектр активності цих препаратів дозволяє застосовувати їх як в період значної активності процесу, так і для підтримуючої терапії. В останній час встановлено позитивний вплив рисполептту на стан нейрокогнітивного дефіциту, що полегшує процеси ресоціалізації хворих (Магометова М.В., 2000; Мосолов С.Н.; 2001; Калинин В.В., Сулимов Г.Ю., Кабанов С.О., 2001).

Обов'язковою умовою об'єктивізації ефективності терапії є оцінка стану хворих у процесі лікування на основі зіставлення виразності продуктивних і негативних розладів, а також динаміки патопсихологічних даних і нейрохімічних показників. Недостатня вивченість і суперечливість даних про ефективність лікування атиповими антипсихотиками в якості монотерапїї або їх комбінації з використанням вищезазначених підходів до об'єктивізації оцінки результатів терапії визначають актуальність теми й необхідність проведення даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри психіатрії Харківської медичної академії післядипломної освіти: «Клінічні аспекти та методи лікування шизофренії на сучасному етапі» (№ державної реєстрації 0102U002554).

**Ціль дослідження:** на основі комплексного вивчення динаміки клініко-психопатологічних, патопсихологічних особливостей і нейрохімічних змін у процесі лікування розробити підходи до оптимізації терапії хворих на параноїдну шизофренію за допомогою атипових антипсихотиків.

**Завдання дослідження:**

1.Вивчити клініко-психопатологічні зміни у хворих з безперервним та нападоподібно-прогредієнтним типами перебігу параноїдної шизофренії у процесі лікування шляхом дослідження виразності позитивних і негативних розладів.

2.Виявити патопсихологічні особливості на основі вивчення стану мислення, пам'яті, уваги, емоційної сфери, самооцінки на фоні терапії.

3.Установити характер змін у системі катехоламінів у хворих під впливом лікування.

4.Визначити динамічні терапевтичні зміни в серотонінергічній системі хворих.

5.Провести зіставлення ефективності терапії атиповими антипсихотиками при безперервному та нападоподібно-прогредієнтному типах перебігу параноїдної шизофренії.

6.Оцінити ефективність схем терапії з використанням монотерапії рисполептом і комбінації рисполепта з азалептином.

*Об'єкт дослідження*- параноїдна форма шизофренії

*Предмет дослідження*- динамічні терапевтичні клініко-психопатологічні, патопсихологічні, нейрохімічні особливості змін у хворих.

*Методи дослідження*- клініко-психопатологічний, патопсихологічний, біохімічний, статистичний.

**Наукова новизна.** Уперше отримані нові дані про динаміку клініко-психопатологічних проявів у хворих з параноїдною формою шизофренії, а також патопсихологічних особливостей і нейрохімічних змін у процесі проведеного лікування атиповими антипсихотиками як при монотерапії, так і у результаті комбінованого застосування препаратів. На основі комплексного підходу вперше показана своєрідність динамічних змін у процесі лікування у хворих з різними типами плину процесу.

Вперше вивчена динаміка патопсихологічних порушень мислення, пам'яті, уваги, емоційної сфери, самооцінки на тлі проведеної терапії атиповими антипсихотиками. Використаний у роботі психодіагностичний комплекс дав можливість в повній мірі, всебічно й по-новому оцінити зміни стану різних сфер психічної діяльності при параноїдній шизофренії в процесі проведеної терапії з урахуванням типу перебігу хвороби.

Наукову новизну представляє клініко-нейрохімічний аналіз катехоламінергічної і серотонінергічної систем з виділенням особливостей порушень, характерних для хворих з різними типами перебігу параноїдної форми захворюання, а також динаміки змін на тлі проведеної терапії. Використаний уперше комплексний підхід до оцінки лікування параноїдної форми шизофренії дав можливість одержати результати, які істотно поглиблюють уяву про диференційовану терапію з урахуванням перебігу даної психічної патології.

**Практичне значення отриманих результатів.** Для клінічної практики мають значення дані, які дають можливість проводити диференційовану терапію хворих з параноїдною формою шизофренії. Запропоновані схеми лікування необхідно використовувати на практиці з урахуванням клініко-психопатологічних, патопсихологічних і нейрохімічних змін.

Практичну цінність мають отримані в дисертаційному дослідженні результати клініко-психопатологічного вивчення, які необхідно враховувати при оцінці типу перебігу психозу. Патопсихологічні дані поліпшують діагностику порушень мислення, стану пам'яті, уваги, емоційної сфери, самооцінки й також дають можливість установити їхню своєрідність при параноїдній шизофренії з нападоподібно-прогредієнтним та безперервним типами перебігу.

Практичне значення мають установлені нейрохімічні особливості, характерні для різних типів перебігу параноїдної шизофренії. Виявлені зміни дозволили оцінити характер, спрямованість змін, їхню патологічну сутність, а також ступінь виразності порушень для обґрунтованого призначення антипсихотичної терапії.

Отримані в дисертаційному дослідженні дані підтверджують доцільність використання диференційованих, патогенетично орієнтованих підходів до терапії. Використання на практиці науково обґрунтованої системи оцінки динаміки проведеної терапії хворих з різними типами перебігу параноїдної шизофренії за допомогою атипових антипсихотиків дає можливість підвищити якість терапевтичної допомоги пацієнтам з даною патологією.

Результати дослідження впроваджені в практику Харківської обласної клінічної психіатричної лікарні №3, Луганської обласної клінічної психоневрологічної лікарні, Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні. Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедр психіатрії Харківської медичної академії післядипломної освіти, Української медичної стоматологічної академії.

Використання в практиці охорони здоров'я науково обґрунтованого підходу до діагностики та терапії дає можливість підвищити якість допомоги хворим з даною патологією, зменшити строки перебування пацієнтів у стаціонарі, істотно підвищити якість життя хворих.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою працею. Дисертантом самостійно проведений аналіз вітчизняної та закордонної літератури по досліджуваній проблемі. Автором власноручно обстежено 102 хворих з безперервним і нападоподібно-прогредієнтним типами перебігу параноїдної форми шизофренії, а також 60 практично здорових осіб. Здобувачем самостійно виконаний весь обсяг досліджень із вивченням динамічних клініко-психопатологічних, патопсихологічних, біохімічних особливостей хворих шизофренією, на підставі яких проведена оцінка ефективності застосованих схем терапії з використанням рисполепта й рисполепта з азалептином. Автором розроблені теоретичні положення роботи, здійснене практичне впровадження результатів у практику установ охорони здоров'я України. Дисертантом особисто проведена статистична обробка отриманих даних з послідуючих їхнім аналізом та інтерпретацією. Самостійно написані розділи дисертації, сформульовані висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися й обговорювалися на конференції молодих учених ХМАПО "Нові технології в медицині" (Харків, 2001); науковій конференції молодих учених ХМАПО "Нові технології в медицині" (Харків, 2002); науково-практичній конференції "Внесок молодих вчених у медичну науку" (Харків, 2003); III Конгресі неврологів, психіатрів і наркологів України "Профілактика та реабілітація в неврології, психіатрії та наркології "(Харків, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 самостійних робіт, з них - 5 наукових статей у виданнях, затверджених ВАК України, 3 - тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 148 сторінках машинописного тексту (перелік використаної літератури 30 сторінок), містить 44 таблиці, 20 малюнків і складається з введення, трьох підрозділів огляду літератури, 4 підрозділів власних досліджень, заключення, висновків, списку використаної літератури, що містить 289 джерел, з них 193 українських і російських та 96 іноземних авторів.

**ЗМІСТ РОБОТИ**

 **Матеріал і методи дослідження.** Проведено комплексне клініко-психопатологічне, патопсихологічне, нейрохімічне обстеження хворих, у яких був встановлений діагноз параноїдної шизофренії безперервного (F 20.00) та нападоподібно-прогредієнтного (F 20.01) варіантів перебігу відповідно до критеріїв МКХ - 10.

Під спостереженням перебувало 102 хворих на параноїдну шизофренію молодого віку. Серед обстежених хворих на параноїдну форму шизофренії переважали пацієнти з безперервним типом плину захворювання (64 хворих), у той час як нападоподібно-прогредієнтний тип перебігу діагностувався в меншому числі випадків (38 пацієнтів). У групі хворих із безперервним типом перебігу параноїдної шизофренії терапію рисполептом одержували 51,6% хворих, а лікування рисполептом й азалептином - 48,4% обстежених. По 50% пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним перебігом параноїдної шизофренії лікувалися рисполептом й рисполептом та азалептином. Терапія пацієнтів включала застосування на протязі місяця рисполепту в дозі 3 мг на добу та комбінацію даного препарату в дозі 2 мг з азалептином по 100 мг на добу. Комбінована терапія призначалася хворим, стан яких вимагав досягнення крім антипсихотичного седативного ефекту. В групу контролю було включено 60 практично здорових осіб молодого віку.

Клінічне обстеження хворих включало використання анкет, у які вносилися дані
про основні симптоми, а також анамнестичні відомості, що було необхідно для
встановлення діагнозу. Оцінка динаміки психопатологічних розладів у обстежених хворих на тлі лікування рисполептом і рисполептом з азалептином здійснювалася за допомогою шкали PANSS. Використання даної шкали дозволило не тільки диференційовано оцінити стан пацієнта одночасно за багатьма показниками, а й об'єктивізувати динамічні зміни в психічному статусі хворого, що має особливе значення в тих випадках, коли застосовуються різні лікарські препарати (Мосолов С.Н., 2001). Характер і виразність екстрапірамідних розладів оцінювалися за допомогою шкали ESRS. Спеціальним комплексом психодіагностичних методик досліджувалися такі сфери психічної діяльності як мислення, пам'ять, увага, інтелект, емоції, самооцінка.

Для вивчення характеру й структури порушень мислення використовувалася методика «Виключення четвертого», що дозволило дослідити рівень процесів узагальнення й відволікання, оцінити здатність виділення істотних ознак предметів і явищ, критичність та гнучкість (Блейхер В.М., Крук И.В., 1986; Бурлачук Л. Ф., 2003; Райгородский Д.Я. 2000). Вивчення других особливостей мислення проводилося за допомогою методики піктограм. Вербальний стимульний матеріал піктограми, запропонований В.М.Блейхером (Блейхер В.М., Крук И.В., 1986) і використаний Б.Г.Херсонським при стандартизації методики (Херсонский Б.Г.,1984), включав 16 понять: «веселе свято», «важка робота», «смачна вечеря», «хвороба», «сум», «щастя», «любов», «розвиток», «розлука», «обман», «перемога», «подвиг», «ворожнеча», «справедливість», «сумнів», «дружба». У проведеному дослідженні при оцінці піктографічних образів визначалися абстрактність, конкретність, індивідуальна значимість, стандартність, адекватність, особливі феномени, графічні характеристики, загальна продуктивність асоціативного піктографічного запам'ятовування (Херсонский Б.Г.,1984; Райгородский Д.Я. 2000; Бурлакова Н.С., Олешкевич В.И., 2001; Бурлачук Л. Ф., 2003).

Вивчення стану пам'яті проводилося за допомогою проби на запам'ятовування 10 слів, що дало можливість дослідити обсяг, міцність і стійкість короткочасної пам'яті (Блейхер В.М., Воронков Г.Л., Иванов В., 1989; Бурлачук Л.Ф., Морозов CM., 1999; Карвасарский Б.Д., 2002). Результати проби зображувалися графічно, що дозволяло оцінити характер насичуваності й/або виснажуваності короткочасної лексичної пам'яті.

Функція уваги в проведеному дослідженні вивчалася за результатами використання таблиць Шульте, що дало можливість оцінити рівень концентрації й ступінь стійкості уваги (Бурлачук Л. Ф., 2003).

Для дослідження стану емоційної сфери були використані восьмикольорова версія тесту Люшеру й колірний тест відносин (КТВ). Дані методики дозволили оцінити основні показники актуального емоційного й функціонального стану, а також рейтинги відносин хворих до значимих для них людей і понять, таких, як «я», «мати», «батько», «здоров'я», «хвороба», «минуле», «сьогодення», «майбутнє» (Джос В. В., 1990; Драгунский В. В., 1999; Клар Г.,1999; Базьма Б. А., 2001; Луцик В.Л., 2003; Собчик Л.Н., 2003). Найважливішим показником у КТВ був ранг кольорів, асоційованих з тим або іншим поняттям, тобто порядковий номер цих кольорів у попередній пробі Люшера (Бажин Е. Ф., Эткинд A.M., 1985).

Для вивчення самооцінки в роботі була використана методика Дембо-Рубінштейн у семантико-диференціальній, «профільній» формі. У проведеному дослідженні був використаний набір параметрів, таких, як здоров'я, розум, щастя, характер, товариськість, активність, веселість, настрій, розслабленість.

Нейрохімічне дослідження включало вивчення стану катехоламінергічної й серотонінергічної систем за допомогою імуноферментного методу. Для оцінки катехоламінергічної системи досліджувався рівень екскреції дофаміну (ДА), норадреналіну (НА), адреналіну (А), а також кінцевого продукту їх обміну - ванілілмигдальної кислоти (ВМК). Стан серотонінергічної системи оцінювали за рівнем серотоніну в крові й кінцевого продукту його обміну в сечі - 5-оксііндолотцової кислоти (5-ОІОК).

Отримані в проведеному дослідженні результати були піддані математичній обробці. Для оцінки статистичної значимості змін показників в одній і тій же вибірці, але різних умовах (до і після лікування) використовувався Т-критерій Вилкоксона. При порівнянні середнього рівня показників у двох різних вибірках застосовувалися U-критерій Манна-Уитни, t-критерій Стьюдента, "кутовий" ϕ\*-критерій Фішера. При порівнянні середнього рівня показників у вибірках використовувався Н-критерій Крускала-Уолліса. Оцінка змін показників в процесі лікування проводилася з застосуванням χr2– критерію Фридмана (непараметричного аналогу однофакторного дисперсійного аналізу), що дозволяв оцінити значимість впливу лікування на мінливість досліджуваних показників. При оцінці змін показників під впливом двох факторів (лікування й типу перебігу захворювання), використовувався двохфакторний дисперсійний аналіз. Для порівняння двох і більше розподілів в різних групах використовувався χ2 Пірсона. При оцінці синхронності змін обчислювалися лінійні (по Пірсону) і рангові (по Спірмену) коефіцієнти кореляції. Крім того, у роботі проводилися порівняння методом ANOVA - однофакторного дисперсійного аналізу в складі пакету "Statistica" (Боровиков В., 2001; Гмурман В.Е., 2001; Наследов А.Д., 2004; Сидоренко Е.В., 2001).

**Результати дослідження.** У обстежених хворих в процесі лікування виявлена позитивна динаміка в ступені виразності продуктивної й негативної симптоматики за даними шкали PANSS як при лікуванні рисполептом в якості монотерапії, так і при використанні комбінації цього препарату з азалептином. У пацієнтів із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії при лікуванні рисполептом у найбільшій мірі редукувалися "маячні ідеї", "тривожність", "порушення уваги" й "відхід в аутистичні переживання" (p<0,01). Лікування рисполетом й азалептином у максимальній мірі приводило до зворотнього розвитку "персекуторних ідей", "тривожності", "фізичної напруги", "порушень уваги", "відхіду від соціальних контактів", "збідніння контакту (раппорта)" (p<0,01).

У хворих на безперервну параноїдну шизофренію не встановлено істотної різниці в ефективності лікування при використанні рисполепта в якості монотерапії і при комбінації даного препарату з азалептином. Така оцінка стосувалася як структури показників PANSS, так і ступеня виразності симптомів. Найбільш активно у пацієнтів піддавалися редукції "маревні симптоми", "персекуторні ідеї", "тривожність", "фізична напруга", "збудження" (p<0,01). Відмінності в динаміці показників у хворих, що одержували рисполепт із азалептином полягали лише в кращій, ніж у пацієнтів, що перебували на лікуванні тільки рисполептом, корекції розладів, пов'язаних з "відходом від соціальних контактів" й "збіднінням контакту" (p<0,01).

Отримані результати за даними шкали PANSS свідчать на те, що лікування хворих на безперервну параноїдну шизофренію було менш ефективним, ніж при нападоподібно-прогредієнтному перебігу психозу. Використання зазначеної шкали показало високу результативність застосованих у дослідженні видів терапії, що приводило до виразної позитивної динаміки симптомів, які займають провідне місце при параноїдній шизофренії. Установлені переваги комбінованої терапії рисполептом з азалептином з більш високою ефективністю відносно негативної симптоматики мають важливе значення й визначають можливості вибору засобів терапії хворих на параноїдну шизофренію.

Результати вивчення побічних ефектів за допомогою шкали ESRS показали, що у всіх обстежених хворих частота зазначених порушень була помірної, а їхня виразність незначною. Оцінка отриманих даних у хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії свідчить про те, що частота різних побічних ефектів при монотерапії рисполептом була у два рази нижче (23,1%), ніж при комбінованій терапії рисполептом з азалептином (46,2%). При безперервній параноїдній шизофренії відзначена аналогічна тенденція, але виразність установлених відмінностей була меншою, ніж при нападоподібно-прогредієнтному перебігу процесу (47,4% при лікуванні рисполептом та 52,0% при комбінації рисполепта з азалептином).

Поряд з вивченням динаміки клініко-психопатологічних порушень у хворих на параноїдну шизофренію в роботі проведене патопсихологічне вивчення стану основних психічних функцій для оцінки ефективності проведеної терапії.

Так, використання методики «Виключення четвертого» було необхідним для оцінки динаміки таких базисних логічних операцій, як процеси узагальнення (класифікації, категоризації) і виключення об'єктів. Аналіз отриманих даних проводився в першу чергу з виділенням таких типів відповідей, як абстрактно-адекватні, конкретні, неадекватні й відмовні. У обстежених хворих відзначені викривлення процесів узагальнення-виключення. Пацієнти утруднялися у виборі найбільш "істотних, важливих" ознак. Мали місце симптоми "понадузагальнення", феномени нестандартності, непередбачуваності, незалежності рівня відповіді від складності завдання.

У хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії домінували абстрактно-адекватні відповіді (65,5% в групі хворих, що отримували лікування рисполептом та 68,3% при комбінації рисполепта з азалептином). У процесі лікування структурних розходжень у спектрі викривлень процесів узагальнення-виключення при застосованих терапевтичних стратегіях не встановлено. При даному типі перебігу захворювання після лікування рисполептом зростала кількість адекватних відповідей (79,1%)і знижувалася частка відмовних реакцій (з 20,9% до лікування до 10,0% після терапії), що варто було б віднести до позитивних змін на тлі такої терапії, але відзначена динаміка не могла прийматися, як закономірна, тому що встановлені зміни не досягали статистично вірогідного рівня (р>0,05) (Табл.1).

*Таблиця 1*

**Частота і характер відповідей за даними методики «Виключення четвертого» у хворих на параноїдну шизофренії (у відсотках)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Типи відповідей | Група хворих, що отримували рисполепт | Група хворих, що отримували рисполепт з азалептином |
| нападоподібно-прогредієнтний тип перебігу | безперервний тип перебігу | нападоподібно-прогредієнтний тип перебігу | безперервний тип перебігу |
| до ліку-вання | після лі-кування | до ліку-вання | після лі-кування | до ліку-вання | після лі-кування | до ліку-вання | після лі-кування |
| абстрактно-адекватні | 65,5 | 79,1 | 71,1 | 73,7 | 68,3 | 67,5 | 68,9 | 72,2 |
| конкретні | 4,6 | 2,7 | 11,1 | 6,8 | 3,3 | 7,5 | 11,1 | 6,7 |
| неадекватні | 9,1 | 8,2 | 15,8 | 12,6 | 5,8 | 11,7 | 9,3 | 13,3 |
| відмовні | 20,9 | 10,0 | 2,1 | 6,8\* | 22,5 | 13,3 | 10,7 | 7,8 |

Умовні позначення: \* - вірогідність встановлених відмінностей p<0,05.

Вивчення ефективності терапії у пацієнтів з безперервною параноїдною шизофренією також не приводило до значущих змін "стилістики" рішення завдань, що проявлялося в терапевтичній резистентності логіко-семантичних порушень мислення. Після лікування рисполептом відзначене зростання частки відмов (з 2,1 до лікування до 6,8% після його закінчення), а при комбінованій терапії з використанням рисполепта й азалептина збільшувалося число неадекватних відповідей, однак такі зміни не досягали статичного рівня, що не давало можливості відносити їх до характерних для зазначеної групи.

У пацієнтів із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії, з урахуванням індивідуальної значимості образів, виявлена перевага формальних відповідей. Оцінка адекватності виборів піктограми дала можливість установити перевагу адекватних образів. Абстрактні й конкретні вибори зустрічалися у хворих зазначеної групи з однаковою частотою. Особливі феномени у вигляді локальних відмов і персеверацій мали місце в окремих випадках. В процесі лікування рисполептом з азалептином отримане значне поліпшення по такому параметру, як кількість правильно відтворених слів. По інших параметрах вірогідних відмінностей у хворих, які одержували як комбіноване лікування, так і монотерапію рисполептом, не виявлено (Рис.1).

Рис.1. Динаміка показників методики піктограма на фоні лікування у хворих на параноїдну шизофренію.

При безперервній параноїдній шизофренії піктограми характеризувалися перевагою конкретних образів над абстрактними при оцінці фактора абстрактності. Як і у попередній групі хворих, аналіз даних по фактору адекватності дав можливість установити перевагу адекватних образів над неадекватними. Оцінка індивідуальної значимості вказувала на домінування формальних відповідей над значимими виборами. В окремих випадках у обстежених виявлялися такі особливі феномени, як персеверації й відмови. Відстрочене мнестичне відтворення відрізнялося невисоким рівнем.

Лікування не викликало істотних змін продуктивності асоціативної пам'яті як при використанні тільки рисполепта, так і комбінації даного препарату з азалептином. Оцінка "абстрактності" й "адекватності" дала можливість виявити значні зміни. Так, при призначенні рисполепта в якості монотерапії істотно зростав рівень абстрактності асоціацій, тоді як використання рисполепта з азалептином приводило до значного збільшення частки адекватних і зниженню неадекватних відповідей. Отже, використання рисполепта з азалептином було більш ефективним і мало особливості, обумовлені типом перебігу захворювання.

Використання методики Люшера дало можливість установити у хворих із нападоподібно-прогредієнтним перебігом параноїдної шизофренії виражені емоційні розлади. До лікування індекс тривожності становив А=4, а коефіцієнт Шипоша - КВ=0,04, що виявляло астенізацію й енергодефіцит. Крім того, виявлені домінуючі й перебільшені прояви "зраненості", "хворобливої потреби у визнанні"; "актуальний стан" був пов'язаний з імпульсивністю, напругою, дистимічним радикалом. Ці ознаки поєднувалися з "емоційною індиферентністю при задоволенні потреб", незадоволеністю, сторожкістю, песимізмом, фрустрованою потребою в позитивних емоціях. При лікуванні рисполептом індекс тривожності в усередненому ряді знижувався до нуля, а коефіцієнт Шипоша зростав (КВ=0,67). Поряд із цим, у обстежених хворих з'являвся більш високий рівень емоційної активності, "потреба в емоційній залученості". Крім того, у пацієнтів зростала стійкість до зовнішніх впливів. Результати КТВ вказували на те, що лікування рисполептом істотно не впливало на загальну структуру ієрархічного профілю значимостей і рангові оцінки окремих стимулів. При цьому, значимість власного "Я" була не на першому, а на третьому місці після "майбутнього" і "здоров'я" (Табл.2).

*Таблиця 2*

**Усереднені результати тесту Люшера у хворих на параноїдну шизофренію**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Головні тенденції кольоровизнання  | Група хворих, що отримували рисполепт  |  Група хворих, що отримували рисполепт з азалептином |
| до лікування | після лікування  | до лікування | після лікування  |
| у хворих з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу | 2 1 0 3 5 6 7 4 | 2 1 3 5 4 0 6 7 | 0 1 4 6 5 7 3 2 | 3 0 2 4 5 1 6 7 |
| у хворих з безперервним типом перебігу | 2 5 3 4 0 1 6 7 | 5 2 3 4 1 0 6 7 | 5 3 2 4 1 0 7 6 | 5 2 4 1 3 0 6 7 |

У хворих, що одержували рисполепт із азалептином, рівень тривожності до лікування був А=8, а коефіцієнт Шипоша рівнявся нормативній одиниці. Провідною тенденцією фарбовизнання були зміни, характерні для "астенізації, втоми, відходу від спілкування, відгородженості, потреби у комфорті й релаклації". Такі порушення супроводжувалися "слабкою резистентністю, перезбудженням, негативною реакцією на ситуацію".

Після лікування рисполептом з азалептином індекс тривожності знизився більш, ніж у двоє (А=3), а коефіцієнт Шипоша зріс до 1,44. З'явилися зміни, пов'язані з "активністю, імпульсивністю" . В "актуальному стані" мали місце ознаки незадоволеності ситуацією й прагнення позбутися від "заважаючих факторів", особливо хвороби. На цьому фоні у хворих відзначені переживання ізоляції й самотності з латентною чутливістю, потребою у близькій прихильності. У цілому, динаміка після лікування комбінацією препаратів була більш виразною у порівнянні з терапією рисполептом у якості монотерапії.

Отримані дані знайшли своє відображення в результатах КТВ, які показали, що у пацієнтів із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії, що одержували рисполепт із азалептином, мали місце найбільш виражені позитивні зміни в ієрархії значимостей понять "я", "мати", "батько", "здоров'я", "хвороба", "минуле", "сьогодення", "майбутнє". При цьому, у обстежених пацієнтів виявлене значне зростання рейтингу стимульних понять "здоров'я", "батько", позитивні зміни хворих до "майбутнього" і негативне відношення до "хвороби".

Дослідження емоційної сфери хворих з безперервною параноїдною шизофренією до лікування вказувало на наявність параноїдної сторожкості й значної тривожності. На тлі лікування рисполептом індекс тривожності знизився, однак параноїдна сторожкість залишилася терапевтично резистентною. Крім того, в ієрархії емоційних значимостей установлено істотне зростання рейтингу "сьогодення". У хворих, що одержували комбіноване лікування, "конфліктні" переживання, які мали місце до лікування, піддавалися редукції і стан після терапії характеризувався зростанням емоційної чуйності й сензитивності. Профіль результатів КТВ відрізнявся стійкістю й тому виявлені зміни після проведеної терапії були мало вираженими.

Таким чином, вивчення особливостей фарбовизнання показало, що найбільш виражена позитивна динаміка показників емоційного стану була у хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії, особливо, в процесі комбінованого лікування. Поглиблене вивчання інформативних латентних закономірностей показало, що лікування рисполептом супроводжувалося підвищенням емоційної значимості й позитивною оцінкою поняття "здоров'я", а також підвищенням самооцінки, самопочуття з високою відзнакою досягнутого терапевтичного ефекту. При проведенні комбінованого лікування встановлене деяке підвищення рейтингів стимульних понять "мати", "батько", а також виявлено, що чим більш ефективною хворі вважали терапію, тим більше вірили в перспективи й здатні були вбачати позитивне у власному минулому досвіді.

Отримані дані, засновані на самооцінці хворими до лікування "здоров'я", "розуму", "щастя", "характеру", "товариськості", "активності", "веселості", "настрою", "напруженості" дали можливість виявити завищену самооцінку, схильність до різних неадекватних реакцій у вигляді відмовних, амбівалентних, полярно-контрастних або гранично нормативних, що розміщувалися на середній лінії. В процесі лікування рисполептом у хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії позитивна динаміка самооцінки була значно вираженою. У хворих із зазначеним типом плину психозу, що одержували рисполепт із азалептином, результати ретесту самооцінки були аналогічними. Разом з тим, крім зменшення напруженості у пацієнтів даної групи й стабілізації настрою були більше вираженими зміни суб'єктивних оцінок здоров'я.

При безперервній параноїдній шизофренії лікування приводило до менших позитивних змін самооцінки. У хворих, що одержували рисполепт у якості монотерапії, найбільш вираженим було зменшення напруженості. Тоді, як при лікуванні рисполептом з азалептином, істотних позитивних змін у самооцінці не виявлено. Разом з тим, у хворих даної групи встановлений більш високий рівень формальної критики, а також неадекватні реакції, розрізнені, діаметрально-контрастні оцінки й відмови від виконання методики. Такі особливості у групі пацієнтів, що одержували рисполепт із азалептином пов'язані, очевидно, з тим, що відзначена терапія не приводила до ейфоричного завищення самооцінки, як це мало місце в трьох попередніх групах обстежених. Крім того, після лікування у хворих всіх чотирьох груп вірогідно знижувалася частка неадекватних реакцій. Поряд із цим, зменшувалася також дисперсія, тобто розкид результатів, що свідчить про більшу гомогеність й осмисленість самооцінних суджень у обстежених пацієнтів після проведеного лікування. При цьому, як було відзначено вище, структура самооцінки істотно не змінювалася.

У дослідженні проводилося також вивчення стану катехоламінергічної та серотонінергічної нейрохімічних систем, що дало можливість не тільки виявити особливості порушень у хворих при нападоподібно-прогредієнтному та безперервному перебігу параноїдної шизофренії, а й встановити характер їх динаміки на фоні терапії. Установлені до лікування зміни рівню екскреції таких катехоламінів, як дофамін, норадреналін, адреналін та ванілілмигдальної кислоти були пов’язані з типом перебігу захворювання.

При нападоподібно-прогредієнтному типі перебігу шизофренії у хворих у порівнянні з контрольною групою з високим ступенем вірогідності було установлено значне підвищення рівня всіх катехоламінів (А – 6,51 мкг на півдобу; НА – 22,5 мкг на півдобу; ДА – 237,2 мкг на півдобу) та екскреції їх метаболіта – ваніліл-мигдальної кислоти (3,67 мкг на півдобу). Поряд з зазначеними змінами в катехоламінергічній системі, виявлені порушення в обміні індоламінів, але їх характер у хворих з зазначеним типом перебігу психозу був відмінним, так як установлено не підвищення, а зниження активності обміну серотоніну. Рівень цього моноаміну (0,324 нмоль/мл) в крові та 5-ОІОК (8,27 мкмоль/на півдоби) в сечі у пацієнтів був значно нижчим, ніж в групі контролю (р<0,05).

У хворих з безперервною параноїдною шизофренією, як і у пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним перебігом психозу, встановлено підвищення показників дофаміну (201,3 мкг/на півдобу), норадреналіну (18,3 мкг/на півдобу), адреналіну (5,39 мкг/на півдобу) та кінцевого продукту їх обміну – ваніліл-мигдальної кислоти в сечі (2,72 мкг/на півдобу) (р<0,05). Разом з тим, ступінь виразності таких порушень у хворих був меншим, ніж у пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним варіантом перебігу шизофренії.

Аналіз змін в стані серотонінергічної системи показав, що характер порушень був аналогічним тому, що визначалося у хворих з нападоподібно-прогредієнтним перебігом параноїдної шизофренії, але ступінь виразності таких змін був меншим (С - 0,495 нмоль/мл; 5-ОІОК – 11,12 мкмоль/на півдоби).

В процесі лікування рисполептом хворих з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу психозу виявлялися такі позитивні зміни в стані моноамінергічних систем, що у найбільшій мірі наближалися до нормативних показники рівня дофаміну та серотоніну, а також кінцевих продуктів обміну катехоламінів – ВМК і С – 5-ОІОК (р<0,05). Зміни рівня інших нейромедіаторів (А, НА) були менш виразними (р>0,05).

Комбінована терапія рисполептом та азалептином приводила до більш значних позитивних змін у стані моноамінергічних систем. Такі зміни стосувалися як катехоламінергічної, так і серотонінергічної систем (р<0,05). Установлено зниження всіх катехоламінів та їх метаболіта – ВМК, а також ознаки підвищення активності серотонінергічної системи, що свідчить про більш позитивний вплив на стан нейромедіаторних систем комбінації атипових антипсихотиків у хворих з нападоподібно-прогредієнтним перебігом психозу. Установлені зміни в стані моноамінергічних систем в процесі лікування супроводжували значне клінічне покращення стану пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу психозу.

Лікування хворих з безперервним перебігом шизофренії рисполептом приводило також до позитивних змін обміну як катехоламінів, так і індоламінів. Разом з тим, зміни показників адреналіну та ВМК в сечі не досягла нормативних значень (р>0,05). Стосовно обміну серотоніну, то рівень даного аміну в крові наближався до показників у групі контролю в меншій мірі, тоді як нормалізація екскреції його метаболіту була більш істотною (р<0,05).

Використання комбінації атипових антипсихотиків для лікування хворих з безперервним перебігом параноїдної шизофренії показало, що такий підхід до терапії давав суттєвий ефект, який проявлявся в значному зменшенні рівня всіх катехоламінів (р<0,05). Разом з тим, зниження екскреції кінцевого продукту обміну катехоламінів – ВМК було незначним (р>0,05).

Що стосується змін в обміні серотоніну на фоні комбінованої терапії у хворих з безперервним типом перебігу захворювання, то в проведеному дослідженні установлена нормалізація показників екскреції 5-ОІОК (р<0,05) при відсутності значних змін у рівні серотоніну в крові (р>0,05). Слід зазначити, що виявлені позитивні нейрохімічні зміни супроводжували покращення психічного стану пацієнтів.

Таким чином, у хворих на параноїдну шизофренію з різними типами перебігу захворювання установлені суттєві зміни в стані моноамінергічних систем. Проведене лікування визивало значні позитивні клінічні зміни, що супроводжувалося відповідними змінами біохімічних показників. Причому ступінь виразності таких позитивних змін був більшим у хворих, які одержували комбіноване лікування рисполептом з азалептином, особливо у випадках з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії.

Оцінка відносної активності процесів синтезу катехоламінів у пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу хворобливого процесу показала деяке підвищення активності синтезу адреналіну при відсутності змін в процесах утворення норадреналіну (р>0,05). Значне підвищення рівня адреналіну і його синтезу вказує на посилення обміну цього катехоламіну. Слід підкреслити, що у хворих з зазначеним типом перебігу параноїдної шизофренії на фоні змін синтезу адреналіну були відносно збереженими процеси інктивації моноамінів по шляху утворення ВМК.

В процесі лікування рисполептом у обстежених хворих установлено незначне послаблення процесів синтезу адреналіну, тоді як інактивація цього аміну та норадреналіну суттєво не змінювалася (р>0,05). При використанні комбінації препаратів в деякій мірі також знижувався синтез адреналіну та зменшувалася інактивація даного моноаміну і норадреналіну. Вивчення метаболізму серотоніну показало, що до лікування його показники були дещо підвищеними, а після лікування як рисполептом, так і комбінацією цього препарату з азалептином виявлена тенденція до зниження, що може бути віднесено до позитивних змін.

При безперервному перебігу параноїдної шизофренії фонові показники обміну КА характеризувалися незначним підвищенням коефіцієнта відносної активності синтезу адреналіну при незмінності процесів утворення норадреналіну, причому ці показники практично не відрізнялися від аналогічних при нападоподібно-прогредієнтному перебігу психозу. Інактивація А та НА мало відрізнялася від такої у обстежених контрольної групи (р>0,05). В процесі лікування рисполептом установлені незначні зміни активності процесу синтезу адреналіну при незмінності синтезу норадреналіну, а також інактивації зазначених катехоламінів. Комбінована терапія визивала позитивні зміни також у вигляді незначного підсилення інактивації адреналіну і норадреналіну. У хворих з безперервним перебігом захворювання, які одержували рисполепт та його комбінацію з азалептином, установлені незначні зміни в обміні серотоніну, про що свідчили показники коефіцієнта – 5-ОІОК (р>0,05).

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що у хворих з нападоподібно-прогредієнтним та безперервним типами перебігу параноїдної шизофренії в процесі терапії мали місце незначні зміни процесів синтезу та метаболізму адреналіну, норадреналіну, а також їх інактивації по шляху утворення ВМК і метаболізму серотоніну.

Катамнестичне вивчення стану хворих, включених до дослідження через рік після проведеного лікування показало, що у 15,8% пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії, які отримували терапію рисполептом та у 21,1% обстежених, що лікувалися даним препаратом в комбінації з азалептином виявлялося збереження досягнутого покращення, додаткову терапію вони не одержували. У хворих з безперервним типом перебігу досягнуто покращення без додаткової терапії при лікуванні риполептом у 9,1% випадків та у 12,1% пацієнтів при застосуванні рисполепту та азалептину. В той же час у значної кількості хворих – 84,2% пацієнтів з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії, що отримували рисполепт та в 78,9% випадків у хворих, що знаходились на лікуванні рисполептом в комбінації з азалептином, виявлено погіршення стану, яке вимагало проведення додаткового лікування різними схемами та комбінаціями психотропних засобів. При безперервному типі перебігу додаткове лікування отримували 90,9% хворих, що лікувалися рисполептом та 87,9% пацієнтів, що приймали рисполепт з азалептином. Отримані дані катамнестичного дослідження підтверджують більш високу ефективність застосованої комбінації рисполепту з азалептином у хворих з нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії.

**ВИСНОВКИ**

1.3а результатами дисертаційного дослідження наведене нове теоретичне обґрунтування й узагальнення рішення актуального завдання, що полягає в розробці системи комплексної оцінки ефективності лікування атиповими антипсихотиками хворих з нападоподібно-прогредієнтним та безперервним типами перебігу параноїдної шизофренії.

2.При параноїдній шизофренії встановлена позитивна динаміка в ступені виразності продуктивної й негативної симптоматики, згідно даних шкали PANSS, в процесі лікування рисполептом в якості монотерапії і при використанні комбінації даного антипсихотика з азалептином. При нападоподібно-прогредієнтному типі перебігу параноїдної шизофренії на фоні лікування рисполептом у найбільшій мірі піддавалися редукції "маячні ідеї", "тривожність", "розлади уваги" й "відхід в аутистичні переживання" (р<0,01). Лікування рисполептом і азалептином в максимальній мірі сприяло зворотному розвитку "персекуторних ідей", "тривожності", "фізичної напруги", "порушень уваги", "відхіду від соціальних контактів", "збідніння контакту, рапорту" (р<0,01).

3.При безперервній параноїдній шизофренії позитивна динаміка показників шкали PANSS була виражена в меншій мірі, ніж при нападоподібно-прогредієнтному перебігу процесу (р>0,05). При оцінці структури й ступеня виразності симптомів істотної різниці в ефективності лікування рисполептом у якості монотерапії і комбінації цього антипсихотика з азалептином не встановлено (р>0,05). У найбільшій мірі у хворих піддавалися редукції "маревні симптоми", "персекуторні ідеї", "тривожність", "фізична напруга", "збудження" (р<0,01).

4.Результати вивчення побічних ефектів за даними шкали ESRS показали, що у хворих з параноїдною шизофренією частота зазначених порушень була помірною, а виразність незначною. У пацієнтів із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії частота побічних явищ при лікуванні рисполептом була меншою (23,1%), ніж при комбінованій терапії даним антипсихотиком з азалептином (46,2%), (р<0,05). При безперервному плині параноїдної шизофренії встановлена аналогічна тенденція, але виразність виявлених відмінностей була меншою, ніж при нападоподібно-прогредієнтному типі перебігу хвороби (р<0,05).

5.Патопсихологічне вивчення базисних логічних операцій з дослідженням семантичних порушень мислення на основі аналізу процесів узагальнення й виключення показало резистентність таких змін до проведеної терапії. Вивчення адекватності образів піктограм дало можливість установити позитивну динаміку їхнього формування, особливо у хворих з безперервною параноїдною шизофренією на фоні комбінованої терапії рисполептом і азалептином.

6.Вивчення механічної пам'яті у хворих з різними типами перебігу параноїдної шизофренії встановило значне звуження обсягу, насичуваності й ослаблення стійкості короткочасної пам'яті. Проведена терапія на функціональному стані короткочасної вербальної пам'яті не відображалася (р>0,05). Вивчення опосередкованого запам'ятовування на основі використання методики піктограм у процесі лікування дало можливість установити значимі позитивні зміни асоціативно-мнестичної продуктивності, особливо в процесі комбінованого лікування у хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії (р<0,05). Оцінка рівня концентрації й стійкості уваги в процесі лікування показала наявність позитивних змін у стані даної функції у хворих з різними типами перебігу параноїдної шизофренії на тлі комбінованої терапії.

7.Особливості емоційної сфери у хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу параноїдної шизофренії характеризувалися проявами "зраненості", "хворобливої потреби у визнанні", "імпульсивністі", "напруги", "сторожкості", "песимізму", "фрустрованою потребою в позитивних емоціях", дистимічних радикалів, що поєднувалися з "емоційною індиферентністю". Лікування рисполептом приводило до зниження тривожності, появи потреби в емоційній залученості, зростання стійкості до емоційних впливів. При комбінованому лікуванні динаміка була більш вираженою і проявлялася в зменшенні тривожності, імпульсивності, бажанні позбутися хвороби й потребі в близькій прихильності, позитивних змінах у відношенні до "майбутнього" і негативних оцінках "хвороби" (р<0,05). При безперервному плині параноїдної шизофренії виявлена параноїдна настроєність, тривожність. Лікування рисполептом приводило до ослаблення тривожності. Комбінована терапія нівелювала конфліктні переживання і сприяла зростанню емоційної чуйності.

8.Самооцінка хворих до лікування відрізнялася неадекватністю. Лікування рисполептом хворих із нападоподібно-прогредієнтним типом перебігу шизофренії визивало позитивну динаміку показників. Комбінована терапія викликала зменшення напруженості й поліпшення настрою (р<0,05). При безперервному перебігу параноїдної шизофренії лікування рисполептом зменшувало напруженість, а комбінована терапія менше впливала на показники самооцінки.

9.При параноїдній шизофренії з високим ступенем вірогідності установлені нейрохімічні зміни в стані моноамінергічних систем у хворих з різними типами перебігу процесу. Виявлене підвищення активності катехоламінергічної і зниження серотонінергічної систем було більш значним у хворих з нападоподібно-прогредієнтним перебігом захворювання у порівнянні зі змінами у пацієнтів з безперервним перебігом параноїдної шизофренії (р<0,05). В процесі лікування встановлена позитивна динаміка виявлених змін у стані моноамінергічних систем, причому виразність таких змін була більшою при комбінованій терапії рисполептом з азалептином, особливо при нападоподібно-прогредієнтному типі перебігу шизофренії (р<0,05).

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1.Анненков О.А. Использование рисполепта (рисперидона) при лечении больных шизофренией //Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених Харківської медичної академії післядипломної освіти. - Харків, 2001. - С. 4-6.

2.Аннєнков О.О. Деякі особливості ефективності рисполепту у лікуванні хворих з резистентними формами шизофренії //Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених Харківської медичної академії післядипломної освіти. - Харків, 2002. - С.4.

3.Аннєнков О.О. Застосування рісполепту для підтримуючої терапії у хворих на шизофренію //Матеріали науково-практичної конференції "Внесок молодих вчених в медичну науку". - Харків, 2003. - С.5-6.

4.Анненков О.А. Влияние атипичных антипсихотиков на изменение самооценки у больных с параноидной формой шизофрении //Проблеми медичної науки та освіти. - 2006. - №4. - С.82-85.

5.Анненков О.А. Оценка зффективности лечения больных параноидной шизофренией атипичными антипсихотиками по результатам изучения эмоциональной сферы //Український вісник психоневрології. - 2006. - №4. - С.39-41.

6.Анненков О.А. Результати изучения динамики психопатологических расстройств у больных параноидной шизофренией на фоне лечения атипичными антипсихотиками //Вісник психіатрії та психофармакології. - 2007.-№2. - С.93-96.

7.Анненков О.А. Особенности динамики пиктограмм у больных с параноидной шизофренией на фоне лечения атипичными антипсихотиками //Психічне здоров'я. - 2007. -№1(14) .-С.8-10.

8.Анненков О.А. Изменения в системе моноаминов при параноидной шизофрении в процессе лечения антипсихотическими средствами //Проблеми медичної науки та освіти. - 2007. - №2. - С.86-89.

**АНОТАЦІЯ**

Аннєнков О.О. Динаміка психопатологічних, патопсихологічних та нейрохімічних змін при параноїдній шизофренії в процесі лікування. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.16 - психіатрія. - Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України, Харків, 2007.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-психопатологічного, патопсихологічного та нейрохімічного вивчення отримані дані щодо ефективності лікування атиповими антипсихотиками хворих з різними типами перебігу параноїдної шизофренії. Установлені закономірності динаміки позитивної та негативної психопатологічної симптоматики на фоні лікування рисполептом в якості монотерапії та комбінацією цього препарату з азалептином. Визначено характер побічних розладів при застосуванні різних терапевтичних стратегій. Вивчено динаміку патопсихологічних порушень функції мислення, пам'яті, уваги, емоційної сфери, самооцінки в процесі терапії.

Показані особливості стану катехоламінергічної, серотонінергічної систем на фоні лікування. Використаний підхід до оцінки ефективності лікування визначає вибір диференційованих засобів терапії пацієнтів на параноїдну шизофренію.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, психопатологічні прояви, патопсихологічна характеристика, нейрохімічні порушення, динаміка, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

Анненков О.А. Динамика психопатологических, патопсихологических и нейрохимических нарушений при параноидной шизофрении в процессе лечения. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - психиатрия. - Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена комплексному изучению динамики клинико-психопатологических, патопсихологических особенностей и нейрохимических изменений в процессе лечения атипичными антипсихотиками для разработки подходов к оптимизации терапии больных параноидной шизофрении с разными типами течения.

При проведении работы было обследовано 102 больных шизофренией и 60 практически здоровых испытуемых. В работе показаны особенности динамики клинико-психопатологических нарушений у больных, получавших рисполепт в качестве монотерапии и комбинацию данного препарата с азалептином. Проведен динамический анализ изменений продуктивных и негативных расстройств в процессе лечения на основе использования различных терапевтических стратегий.

В диссертации проведено изучение побочных эффектов при использовании различных средств антипсихотического лечения больных параноидной шизофренией с непрерывным и приступообразно-прогредиентным типами течения. Установлена незначительная частота и степень выраженности побочных явлений при лечении рисполептом и сочетанием данного препарата с азалептином. При приступообразно-прогредиентном течении параноидной шизофрении частота изучаемых явлений была ниже при лечении рисполептом, чем при сочетании данного препарата с азалептином. При непрерывном течении болезни установлена аналогичная тенденция, но выраженность установленных отличий была меньше, чем при приступообразно-прогредиентном течении психоза.

На основе психодиагностического исследования проведен динамический патопсихологический анализ параноидной шизофрении при разных типах течения психоза в процессе терапии с установлением особенностей изменений функций мышления, памяти, внимания, эмоциональных нарушений, самооценки.

Патопсихологическое изучение базисных логических операций с исследованием семантических нарушений мышления на основе анализа процессов обобщения и исключения показало резистентность таких изменений к проводимой терапии. Изучение адекватности образов пиктограмм дало возможность установить положительную динамику их формирования, особенно у больных с непрерывнотекущей параноидной шизофренией на фоне комбинированной терапии рисполептом и азалептином.

При изучении механической памяти у больных с различными типами течения шизофрении установлено значительное сужение объема, насыщаемости и ослабление устойчивости кратковременной памяти. Проводимая терапия не отражалась на функциональном состоянии кратковременной вербальной памяти. Изучение опосредованного запоминания на основе использования методики пиктограмм в процессе лечения дало возможность установить значимые положительные изменения ассоциативно-мнестической продуктивности, особенно на фоне комбинированного лечения у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения параноидной шизофрении.

Оценка уровня концентрации и устойчивости внимания в процессе лечения показала наличие позитивных изменений в состоянии данной функции у больных с различными типами течения параноидной шизофрении на фоне комбинированной терапии.

У обследованных больных с приступообразно-прогредиентным типом течения параноидной шизофрении выявлены утрированные проявления "ранимости, болезненной потребности в признании", импульсивность, напряжение, настороженность, пессимизм, фрустрированная потребность в положительных эмоциях, дистимические радикалы, сочетавшиеся с "эмоциональной индифферентностью". На фоне лечения рисполептом у больных снижалась тревожность, появлялась потребность в эмоциональной вовлеченности, возрастала устойчивость к внешним эмоционально-значимым воздействиям. При комбинированном лечении динамика после лечения была более выраженной, чем при лечении рисполептом в качестве монотерапии. У больных значительно уменьшилась тревожность, импульсивность; появилось желание избавиться от болезни и потребность в близкой привязанности, положительный сдвиг в отношении больных к "будущему" и отрицательное отношение к "болезни".

При непрерывном течении параноидной шизофрении выявлена параноидная настроенность, тревожность. Лечение рисполептом приводило к ослаблению тревожности. Комбинированная терапия нивелировала конфликтные переживания и приводила к возрастанию эмоциональной отзывчивости.

Самооценка больных до лечения отличалась неадекватностью. Лечение рисполептом больных с приступообразно-прогредиентным типом течения шизофрении приводило к положительной динамике показателей. Комбинированная терапия вызывала уменьшение напряженности и улучшение настроения. При непрерывном течении параноидной шизофрении лечение рисполептом вызывало уменьшение напряженности, а комбинированная терапия меньше влияла на показатели самооценки.

Показаны особенности состояния катехоламинергической, серотонинергической систем на фоне лечения. Использованный подход к оценке эффективности лечения определяет выбор терапии больных параноидной шизофренией.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, психопатологические проявления, патопсихологическая характеристика, нейрохимические нарушения, динамика, лечение.

**АNNOTATION**

Annenkov O.A. Dynamics of psychopathological, pathopsychological and neurochemical changes under the conditions of the paranoid schizophrenia in the process of treatment. - Manuscript.

Dissertation for receiving candidates degree in the field of medicine 14.01.16 - psychiatry. – Institute of neurology, psychiatry and narcology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, 2007.

This work presents the data received in the process of complex clinical psychopathological, pathopsychological and neurochemical study. This data reflects the effectiveness of the treatment of patients suffering of different types of paranoid schizophrenia with atypical antipsychotics. There were discovered the law-like effects of the dynamics of positive and negative psychopathological symptomatics while treating with rispolept alone or simultaneously with azaleptine. There were found the side effects caused by using various therapeutical strategies. Also there was analyzed the dynamics of pathopsychological disturbances of the functions of thinking, memory, attention, emotional sphere and self-evaluation in the process of the therapy.

There were shown the peculiarities of the state of catecholamineergic, serotoninergic systems in the process of treatment. Utilized approach to evaluation of the effectiveness of the treatment called for the selection of differentiated means of the therapy for paranoid schizophrenia.

**Key words:** paranoid schizophrenia, psychopathological symptoms, pathopsychological characteristics, neurochemical disturbances, dynamics, treatment**.**

Здано до набору 20.11.2007 р. Підписано до друку 29.11.2007 р.

Формат 60х90/16. Папір друкарський. Друк офсетний.

Ум. друк. арк.. 0,9. Тираж 150 примірників. Замовлення .......

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>