

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ФЕБРИЛЬНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО ИММУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЯ

С.И. Радионова

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Учитывая чрезвычайную остроту, обилие гиперергических проявлений, бурное течение, сочетание психических и соматических нарушений, усиливающих друг друга, что нередко приводит к летальному исходу, актуальной проблемой является лечение и реабилитация больных фебрильной шизофренией (ФШ), поскольку неотложная терапия, начатая в первые часы (реже дни) сохраняет жизнь больному [11]. Вопрос лечения ФШ остается актуальным в современной практике. В результате наших предыдущих исследований установлено, что у больных ФШ существенно нарушаются показатели иммунологического гомеостаза, в частности отмечается формирование вторичных иммунодефицитных состояний со снижением показателей клеточного звена иммунитета [10]. Аналогичные результаты получены при сравнительной характеристике больных различными формами шизофрении относительно иммунологических нарушений при этих патологических состояниях [9]. Исходя из этого представлялось целесообразным включение в комплексную терапию больных ФШ препаратов, которые оптимизируют показатели иммунологического гомеостаза. Поэтому наше внимание привлек новый иммуномодулирующий препарат полиоксидоний (ПО).

Известно, что ПО – препарат, который обладает иммуномодулирующими, антиоксидантными, дезинтоксигирующими, мембранопротекторными свойствами [2]. Иммуностимулирующий эффект связан со способностью полиоксидония активировать клетки моноцитарно-макрофагальной фагоцитирующей системы [1, 7, 14]. ПО обладает высокой биодоступностью при разных путях введения, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры [13]. Установлено отсутствие тканевой кумуляции препара-

та, который в организме подвергается биодеструкции [5]. За последние годы клинические показания для применения ПО постоянно и существенно расширяются, что связано с многофакторностью механизмов его фармакологического действия [6, 8].

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнялась соответственно основному плану НИР Луганского государственного медицинского университета и представляет фрагмент темы “Імуно-метаболічні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації з даною патологією” (№ держреєстрації 0102U003363).

Целью работы было изучение эффективности комбинированной терапии больных фебрильной шизофренией с применением нового иммуноактивного препарата полиоксидония.

Материалы и методы исследования

За период с 2006 года по 2012 год включительно в отделении интенсивной терапии ЛОКПНБ находилось на лечении 45 пациентов с диагнозами: шизофрения шубообразная шизоаффективная, приступ фебрильной кататонии (МКБ – 10 F 20.11). Среди пациентов с фебрильным типом приступа мужчин – 10 чел., в том числе в возрасте до 20 лет – 5 пациентов, до 25 лет – 2 чел., до 30 лет – 3 чел., женщин – 12 больных, в том числе в возрасте до 20 лет – 8 чел., до 25 лет – 2 пациента, до 50 лет – 2 чел.. Среди заболевших злокачественной шизофренией анамнез был отягощен в 6 случаях, не отягощен в 16 случаях. Из них первичные – 18 чел., повторный приступ – 3 случая, более 2-х приступов – 1 случай. Тяжелых фебрильных приступов было 3, среднетяжелых – 15, сравнительно легких – 4. До поступления под наблюдение 11 пациентов получали психиатрическую медицинскую помощь, 11 больных были непосредственно госпитализированы в отделение интенсивной терапии ЛОКПНБ. Необходимо отметить, что раннее применение нейролептиков (на фебрильном этапе) всегда усугубляло течение болезни. Средняя продолжительность лечения у пациентов, получавших нейролептики в фебрильном периоде составила 35 дней, и состояние их характеризовалось как тяжелое и крайне тяжелое, против средней продолжительности лечения в 28 дней у пациентов, получавших нейролептики в постфебрильном периоде.

Все обследованные больные были разделены на две группы: основную (22 человека) и группу сопоставления (23 пациента).

Учитывая тяжесть течения болезни, многие пациенты требовали мер по поддержанию жизнедеятельности. В этом плане осуществ-

влялось энтеральное питание по желудочному зонду протертой калорийной пищей, поддерживался водно-электролитный баланс в течение длительного времени. В силу психического состояния пациенты нуждались в посторонней помощи (кормление, гигиенические мероприятия, уход). При поступлении в течение первых суток больным начинали осуществлять интенсивные методы лечения, инфузионную терапию в объеме до 3500 мл (индивидуально в каждом случае объем определялся). Применение инфузии продолжалось до купирования фебрильного приступа, в том числе у 3-х больных в течение 5 дней, у 1-го пациента до 10 дней, у 10-и обследованных до 15 дней, у 3-х больных до 20 дней, у 1-го пациента до 30 дней, у 4-х обследованных свыше 30 дней.

Для купирования фебрильного приступа внутривенно вводились глюкоза 10%, солевые растворы, декстраны (реополиглюкин, реосорбилакт), большие дозы витаминов группы В (В1, В6, В12), аскорбиновой кислоты, ноотропы (пирацетам в виде 20% раствора до 40,0 мл, актовегин по 200 мг, сермион внутримышечно по 4 мг), в отдельных случаях при тяжелом течении заболевания глюкокортикоиды (преднизолон до 90 мг). Для стабилизации мышечного тонуса и седации внутривенно капельно вводились 20% оксибутират натрия до 20,0 мл, 1% тиопентал натрия до 100,0 мл в сутки. Для стабилизации состояния вегетативной нервной системы назначались транквилизаторы (внутримышечно 0,5% сибазон до 12,0 мл/сут. и внутрь – феназепам по 6 мг/сут., сибазон до 30 мг/сут.). При этом учитывали их седативный эффект, что позволяло купировать возбуждение у больных. При необходимости использовались также гепатопротекторы (тиотриазолин, эссенциале), метаболические препараты (рибоксин, миддронат). У 8 больных проводилось лечение сопутствующей соматической патологии с использованием антибактериальных препаратов (цефазолин, цефтриаксон, фторхинолонов - норфлоксацина или офлоксацина). Осуществлялась коррекция и контроль водно-электролитного баланса пациентов с применением растворов кристаллоидов. Кроме того, больные основной группы в комплексе лечения дополнительно получали иммуномодулятор ПО по 6 мг внутримышечно через день общим курсом 10 инъекций. Пациенты из группы сопоставления получали только общепринятое лечение.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере Intel Pentium III 800 с

помощью многофакторного дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica [3, 4].

Полученные результаты и их анализ

ФШ у наблюдавшихся нами пациентов начиналась внезапно, остро и сразу принимала бурное течение. Важнейшим симптомом для диагностики ФШ являлась гипертермия которая, сначала носила субфебрильный характер, а затем температура тела постепенно повышалась, достигая фебрильных и даже гипертермических значений. Температурная кривая у большинства наблюдавшихся нами пациентов имела неправильный тип, фебрильные зубцы приходились на различное время суток, а в промежутках между этими повышениями сохранялся стойкий субфебрилитет. У всех наблюдавшихся больных обнаруживались сомато-вегетативные нарушения, которые накладывали особый отпечаток на клиническую картину шизофрении: выраженная тахикардия диссоциирует с температурой тела, имелась сальность лица и гипергидроз. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки были бледными, иногда с цианотичным оттенком. Черты лица чаще были заостренные, характерен лихорадочный блеск в глазах, запекшиеся сухие губы, трещины в углах рта, сухой язык, на коже и слизистых оболочках трофические расстройства в виде микрогеморрагий с последующим их изъязвлением. В ряде случаев у больных наблюдались эпизоды внезапного ослабления сердечной деятельности (падение АД, тахикардия, бледность кожи).

По выраженности психических расстройств (глубина помрачения сознания и кататоническая симптоматика) и соматовегетативной патологии выделили три варианта течения болезни – тяжелый (6 чел.), среднетяжелый (32 больных) и легкий (7 случаев). При тяжелом течении начало заболевания было крайне острым. В первые дни психическое состояние больных характеризовалось выраженной тревогой, растерянностью, психомоторным возбуждением, нарастающими кататоническими расстройствами; у части больных кататоническое возбуждение сменялось кататоническим ступором. В структуре кататонической симптоматики доминировало возбуждение, а уже через несколько часов растерянность, экзальтация сменялись агрессивностью, нецеленаправленным возбуждением, были выражены эхололия и эхопраксия, речевые и двигательные стереотипии. В дальнейшем усиливались мутизм, негативизм, наступала

стойкая мышечная ригидность. У всех больных с тяжелым течением возникал переход онейроидного помрачения сознания в аментивное. В этот период больные постоянно лежали в эмбриональной позе, обусловленной гипертонусом мышц-сгибателей, в периоды возбуждения, которые носили мелкоаппаратный характер (хаотические движения в пределах постели), речь бессвязная. Больные не могли разобраться в окружающей обстановке, не узнавали родных, отмечались аффекты страха, злобы, гнева, в вечернее и ночное время наблюдались отдельные зрительные галлюцинации, эпизоды образного бреда, нарастали соматовегетативные расстройства. Больные отказывались от пищи, и даже при зондовом питании быстро теряли в весе. С первых дней пациенты нуждались в повышенном уходе, постоянном контроле за их соматическим состоянием.

При среднетяжелом фебрильном периоде начало заболевания носило подострый характер. Онейроидно-кататонический статус развивался через 3-5 дней с момента приступа, соматовегетативные расстройства появлялись с первых дней приступа, температура повышалась на 2-6 день. В отличие от тяжелого течения уровень сознания был нарушен по типу онейроида, реже появлялись аментивноподобные элементы. Больные постоянно лежали в эмбриональной позе, обусловленной гипертонусом мышц-сгибателей. Повышение мышечного тонуса начиналось с жевательных мышц, переходя в дальнейшем на мышцы шеи, плечевого пояса, нижних конечностей. Прикосновения, болевые и термические раздражения не вызывали реакции у больных. Из-за выраженного гипертонуса мышц был нарушен акт глотания, в связи с чем пациенты находились на зондовом питании. Кататоническая симптоматика сопровождалась нарушением сознания по типу онейроида, выражающегося в причудливой смеси фрагментов отражения реального мира и большого количества всплывающих в сознании ярких фантастических представлений. Одно фантастическое событие вырастало из другого. В соответствии с содержанием грёз воспринималась окружающая обстановка. При таком бурном непроизвольном фантазировании всегда отмечалось псевдогаллюцинирование.

У больных с легким фебрильным периодом психическое состояние характеризовалось кататоническим возбуждением, сменяющемся кратковременным ступором. Помрачение сознания не всегда достигало истинного онейроидного, аментивноподобных

нарушений не отмечалось, преобладали иллюзорно-бредовые и иллюзорно-фантастические расстройства. Гипертермия появлялась на 2-5 день после развития кататонических расстройств. Соматическое состояние было более благополучное.

Таким образом, ведущим синдромом при фебрильной шизофрении являлось нарушение сознания по типу онейроида, которое проявлялось в отрешенности пациента от окружающего мира, фантастических переживаниях. Онейроидное помрачение сознания сопровождалось кататоническим синдромом (психическое расстройство с преобладанием нарушения в двигательной сфере, проявляющееся в заторможенности или возбуждении). Пациенты были погружены в свои переживания, окружающее не привлекало их внимание, они нуждались в постороннем уходе, поскольку отказывались от приема пищи, не выполняли гигиенические мероприятия, физиологические опрвления не контролировали.

После проведенного лечения клиническое улучшение у пациентов основной группы наступило в течение: 1-х суток у 3 больных, 3-х суток – у 4 пациентов, 5-и суток – в 6 случаях, 10-и суток – у 7 больных, 20-и суток – у 2 больных. У лиц группы сопоставления после проведенного лечения клиническое улучшение наступило в течение: 1-х суток у 1 больного, 3-х суток – у 3 пациентов, 5-и суток – в 9 случаях, 10-и суток – у 7 больных, 20-и суток – у 3 больных. В ходе проводимого лечения состояние пациентов улучшалось: восстанавливался уровень сознания, ориентация в местности, месте и времени, пациенты отвечали на вопросы, больные рассказывали о своих переживаниях, пациенты начинали самостоятельно себя обслуживать, принимать пищу, передвигаться в связи с восстановлением мышечного тонуса. При этом также снижалась температура тела. После купирования фебрильного приступа больным назначалась психофармакотерапия. Назначались нейролептики (трифтазин, галоперидол, флюанксол, клопиксол, ридазин, азалептин, рисполепт), антидепрессанты (амитриптилин, сульпирид), тимолептики (карбамазепин). Подбор психофармакотерапии проводился в индивидуальном порядке. Показанием для назначения нейролептиков служило наличие галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Следует подчеркнуть, что до купирования лихорадочного состояния назначение нейролептиков недопустимо, поскольку оно ухудшает клиническое течение заболевания. При лечении нейролептиками у больных ФШ редуцировалась галлюцинаторно-бредовая симптома-

тика. Однако у 4-х больных группы сопоставления при использовании психофармакотерапии возобновлялись признаки фебрильности, в таких случаях использовалась тактика «шаг назад», отменялись нейрореплетики и возобновлялась инфузионная терапия.

В одном случае (также у пациентки группы сопоставления) болезнь имела затяжное течение, улучшение наступило на 69 день, в одном случае пациентка была переведена в отделение реанимации ЛОКБ в связи с нарастающими признаками отека вещества головного мозга. Таким образом, использование в комплексе лечения больных ФШ патогенетически обосновано и клинически эффективно.

Выводы

1. ФШ у наблюдавшихся больных протекала типично; заболевание начиналось внезапно, остро и сразу принимало бурное течение. Важнейшим клиническим симптомом для диагностики ФШ являлась гипертермия, которая сначала носила субфебрильный характер, а затем температура тела постепенно повышалась, достигая фебрильных и даже гипертермических значений. Температурная кривая у большинства наблюдавшихся нами пациентов имела неправильный тип, фебрильные зубцы приходились на различное время суток, а в промежутках между этими повышениями сохранялся стойкий субфебрилитет.

2. При тяжелом течении начало заболевания было крайне острым. В первые дни психическое состояние больных характеризовалось выраженной тревогой, растерянностью, психомоторным возбуждением, нарастающими кататоническими расстройствами; у части больных кататоническое возбуждение сменялось кататоническим ступором. В структуре кататонической симптоматики доминировало возбуждение, а уже через несколько часов растерянность, экзальтация сменялись агрессивностью, нецеленаправленным возбуждением, были выражены эхалатия и эхопраксия, речевые и двигательные стереотипии. В дальнейшем усиливались мутизм, негативизм, наступала стойкая мышечная ригидность. У всех больных с тяжелым течением возникал переход онейроидного помрачения сознания в аментивное.

3. При среднетяжелом фебрильном периоде начало заболевания носило подострый характер. Онейроидно-кататонический статус развивался через 3-5 дней с момента приступа, соматовегетативные расстройства появлялись с первых дней приступа, температура повышалась на 2-6 день. В отличие от тяжелого течения уровень сознания был нарушен по типу онейроида, реже появлялись аментивноподобные элементы. Больные постоянно лежали в эмбриональной позе, обусловленной ги-

пертонусом мышц сгибателей. Повышение мышечного тонуса начиналось с жевательных мышц, переходя в дальнейшем на мышцы шеи, плечевого пояса, нижних конечностей.

4. У больных ФШ применение современного иммуномодулирующего препарата полиоксидония обеспечивало выраженный позитивный клинический эффект. Исходя из выше изложенного, можно считать целесообразным и перспективным применение ПО в комплексной терапии больных ФШ.

Литература

1. Дьяконова В.А. Изучение механизма действия иммуномодулятора полиоксидония на клеточном и молекулярном уровнях на клетках периферической крови человека в условиях *in vitro* / В.А. Дьяконова, С.В. Дамбаева, Н.М. Голубева // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 100-115.
2. Дьяконова В.А. Взаимодействие полиоксидония с клетками периферической крови человека / В.А. Дьяконова, С.В. Климова // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – № 7. – С. 68.
3. Клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония / Б.В. Пинегин, Н.И. Ильина, Т.В. Латышева [и др.]. – М., 2004. – 23 с.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, Бабиц П.Н. . – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
6. Патент РФ №2073071 Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью / Некрасов А.В., Пучкова Н.Г, Иванова А.С. [и др.], 1997.
7. Петров Р.В. Полиоксидоний -иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1999. – №3. – С. 3-6.
8. Пинегин Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41-47.
9. Пинегин Б.В. Клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония / Б.В. Пинегин, Б.В. Ильина, Т.В. Латышева: Методическое пособие для врачей. – М., 2004. – С. 23/
10. Полиоксидоний: иммуномодулирующее средство [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.petrovax.ru.

11. Рачкаускас Г.С. Імунологічні та метаболічні порушення у хворих на різні форми шизофренії / Г.С. Рачкаускас // Пробл. екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: рб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 1999. – Вип. 2 (22). – С. 152-154.

12. Радионова С.И. Опыт лечения больных фебрильной шизофренией с применением иммуноактивных препаратов / С.И. Радионова, Г.С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 1. – С.

13. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии / А.С. Тиганов. – М.: Медицина, 1999. – 717 с.

14. Фильченко С.Д. Клиническая психиатрия / С.М. Фильченко. – М.: Медицина, 2003. – 248 с.

15. Хаитов Р.М. Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 21-24.

Резюме

Радионова С.І. Ефективність комбінованої терапії хворих на фебрильну шизофренію із використанням нового імуноактивного препарату поліоксидонію.

Обстежені хворі на фебрильну шизофренію. Встановлено, що включення сучасного імуномодулюючого препарату поліоксидонію в комплекс лікувальних засобів у хворих на фебрильну шизофренію забезпечує більш виразну позитивну клінічну динаміку.

Ключові слова: фебрильна шизофренія, лікування, поліоксидоній.

Резюме

Радионова С.И. Эффективность комбинированной терапии больных фебрильной шизофренией с применением нового иммуноактивного препарата полиоксидония.

Обследованы больные фебрильной шизофренией. Установлено, что применение современного иммуномодулирующего препарата полиоксидония в комплексе лечебных мероприятий у больных фебрильной шизофренией обеспечивает более выраженную позитивную клиническую динамику.

Ключевые слова: фебрильная шизофрения, лечение, полиоксидоний.

Summary

Радионова С.І. Efficiency of the combined therapy of patients with febril schizophrenia at the use of a new immunoactive preparation polyoxidonium.

The patients with febril schizophrenia was inspected. It was set that including modern immunoactive preparation polyoxidonium in the complex of remedies at the patients with febril schizophrenia provides the positive clinic dynamic.

Key words: febril schizophrenia, treatment, polyoxidonium.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.С. Рачкаускас

УДК 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОСТІ АЛГОРИТМІВ РОЗРАХУНКУ ВІРОГІДНОСТІ НОСІЙСТВА МУТАЦІЙ *BRCA1* ТА *BRCA2*

Л.А. Рибченко, Г.М. Бичкова, Г.В. Скибан, С.В. Клименко

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України» (Київ)

Вступ

Складовою визначення схильності до розвитку раку молочної залози (РМЗ) є виявлення мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*. Найбільш інформативним методом ідентифікації мутацій в генах *BRCA1/2* є секвенування. Однак, проведення масового тестування жінок на наявність мутацій в генах *BRCA1/2*, особливо з огляду на їх розмір, на сьогодні є складним та коштовним методом. Тому, актуальним є питання визначення груп ризику для проведення молекулярно-генетичного скринінгу мутацій в генах *BRCA1/2*. Для оптимізації фінансових та людських ресурсів системи охорони здоров'я, визначення мутаційного статусу *BRCA1/2* повинно бути запропоноване тільки тим особам, які найбільш вірогідно є носіями мутацій. За кордоном для визначення осіб групи ризику носійства мутаційних алелей застосовують такі алгоритми розрахунку прогнозу носійства патологічних мутацій, як BRCAPRO, Манчестерська бальна система, Penn II, Myriad II, IBIS, BOADICEA, тощо. В Україні дотепер не проводилося виявлення вірогідних носійців мутацій *BRCA1/2* для подальшого проведення їм молекулярно-генетичного тестування.

Мета дослідження: оцінити ефективність використання алгоритмів прогнозу носійства мутацій *BRCA1/2*: Myriad, IBIS та Penn II у жінок, що мешкають на території України.

Матеріал та методи дослідження

Матеріалом для дослідження були результати клінічного та молекулярно-генетичного дослідження 229 пацієток (99 жінок, хворих на РМЗ та 130 осіб без злоякісної пухлини молочної залози). Група дослідження включала 7 жінок із мутацією *BRCA1* та 222 жінки без мутаційних алелей. Характеристика груп пацієток наведена в таблиці 1. Усі пацієтки східноєвропейського походження.