

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ФЕБРИЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ ШИЗОФРЕНИИ.**

**И.М. РОСЛЫЙ, И.Г. ЛАБОВСКАЯ, Б.Д. ЦЫГАНКОВ.**

Кафедра психиатрии Московского медицинского института им.Н.И.Семашко. Москва,  
ул. Потешная 3, тел.: 2082011

Московский государственный университет им.Ломоносова, Факультет фундаментальной  
медицины. Воробьевы горы ГЗ МГУ, зона А-1029. Тел.: 939-56-00, факс.: 939-00-15

На основании подробного биохимического анализа крови больных с фебрильными приступами шизофрении (ФПШ) показаны межгрупповые различия в ферментативном спектре крови больных трех форм ФПШ (фебрильная шизофрения (ФС), злокачественный нейрорепитический синдром (ЗНС) и генерализованная аллергическая реакция (ГАР)). Степень ферментемии коррелирует с тяжестью состояния больных и степенью выраженности лихорадочного синдрома, она наиболее выражена в группе больных шизофренией, осложненной ЗНС. Отмечается важная роль синдрома цитолиза в клинике развития всех форм заболевания.

**Ключевые слова:** фебрильная шизофрения, неотложная психиатрия, ферментемия, цитолиз, полиорганное поражение, динамика активности ферментов.

**ВВЕДЕНИЕ.** Фебрильные приступы шизофрении (ФПШ) относятся к тяжелым состояниям в психиатрии, нередко заканчивающимся летальным исходом [1]. В одних случаях эти состояния развиваются спонтанно, как следствие гипертонической или фебрильной шизофрении, известной и как смертельная кататония [2], в других - в результате лечения, когда развивается тяжелое лекарственное осложнение - злокачественный нейрорепитический синдром (ЗНС). Оба состояния сходны по клиническим проявлениям и объединяются под общим названием - ФПШ. Для клинической картины ФПШ характерны кататонические расстройства, а также выраженные соматические нарушения с гипертермией центрального генеза, возникающие вне связи с воспалением или инфекционным заболеванием. Особую группу составляет генерализованная аллергическая реакция (ГАР), относящаяся к тяжелейшему осложнению шизофрении.

Учитывая важнейшую роль цитолиза в развитии синдрома полиорганной недостаточности как основной причины смерти, важно оценить выраженность ферментемии у больных с тяжелым течением шизофрении. Выраженный цитолиз подразумевает и высокую степень эндотоксикоза, значение которого в патогенезе шизофрении в последнее время детально изучается [3,4].

Для уточнения патогенеза шизофрении и ее осложнений крайне важно знание биохимического фона, на котором развивается клиническая картина патологии. Это поможет выделить характерные звенья патогенеза этих состояний, а также вероятные причины утяжеления состояния и летальных исходов.

**МЕТОДИКА.** Исследовано 117 больных с ФПШ, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. Из них с фебрильной шизофренией было 66 больных, с ЗНС - 35 больных и ГАР - 6 больных, которые и составили 3 самостоятельные группы. Клиническая картина ФПШ определялась симптомокомплексом в психической и соматической сферах. Соматические нарушения характеризовались вегетативным, гиповолемическим, кардиоваскулярным, гемодинамическим и метаболическим синдромами, что указывало на крайне сложный патогенез развития фебрильных приступов шизофрении. Соматовегетативные нарушения сохранялись длительное время и совпадали с аффективно-бредовыми и кататоническими расстройствами [3]. По мере утяжеления психоза резко усиливались проявления токсикоза и усложнялись соматические нарушения, максимально выраженные в сопорозно-коматозном периоде. На ЭКГ отмечались признаки гипоксии миокарда и нарушения проводимости. Показатели свертывающей системы крови отклонялись в сторону гиперкоагуляции. Гиповолемия повышала гематокрит до 50% и выше, диурез снижался вплоть до анурии, и переход в кому усугублялся изменениями в КЩС крови. Биохимическое исследование крови проводили на биохимическом анализаторе фирмы Abbott (США) с использованием наборов той же фирмы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Ранним лабораторным признаком - ФПШ было увеличение СОЭ до 75 мм/час с умеренно выраженным лейкоцитозом и лимфопенией. Отмечалось снижение уровня общего белка до 50-60 г/л, альбуминов до 40 г/л и повышение глобулинов до 25-39 г/л, что сопровождалось изменением альбумино-глобулинового коэффициента. Такие сдвиги обычно характерны для организма в состоянии выраженного токсикоза, когда белок (альбумин) тратится для детоксикации и обеспечивает наряду с эритроцитами первый уровень защиты организма [4,5]. Повышение глобулинов следует рассматривать во-первых, как признак активации иммунной системы, а во-вторых как результат клеточной деструкции и накопления денатурированных глобулинов крови под действием протеаз. Эти сдвиги сочетаются с увеличением числа В лимфоцитов и снижением контроля Т- супрессоров за количеством Т-хелперов, что приводит к повышению уровня иммуноглобулинов класса IgM в условиях траты комплемента [3]. Эти показатели клеточного и гуморального неспецифического иммунитета не имели межгрупповых различий и характеризовались наибольшими отклонениями в период развития комы, что следует рассматривать как один из признаков, характеризующих тяжесть состояния. Наряду с описанными изменениями отмечалось повышение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), коррелирующего с тяжестью течения ФПШ (у больных в среднем -  $4,43 \pm 0,17$ , при норме -  $1,0 \pm 0,6$ ).

Как видно из таблицы 1 динамика биохимических показателей у больных ФПШ в зависимости от тяжести состояния характеризуется резким усилением цитолиза во всех трех группах с максимальным нарастанием АСТ у больных ЗНС до  $133 \pm 39$  МЕ/л. По степени усиления цитолиза резко выделяется группа больных с ЗНС. Аналогичный характер имеет динамика АЛТ, однако наибольшие значения отмечались у больных ГАР. Таким образом для группы ЗНС характерно поражение сердца, а для группы ГАР поражение печени. Коэффициент де Ритиса также свидетельствовал о преимущественном поражении печени у больных ФПШ (коэффициент 0,81) и ГАР (коэффициент 0,45) и поражением сердца у больных ЗНС (коэффициент 1,76), что согласовалось с клиническими данными. Описываемые выраженные энзимологические сдвиги происходили на фоне тяжелых гемореологических расстройств с изменением состояния пула эритроцитов, что рано выявляется значительным ускорением СОЭ до 75 мм/час.

Уровень активности щелочной фосфатазы был наиболее значительным у крайне тяжелых больных ЗНС ( $221 \pm 116$  мЕ/л), и как в случае с АСТ ( $133 \pm 39,1$  мЕ/л) по интенсивности усиления цитолиза группа ЗНС характеризовалась более выраженной

Таблица 1. Некоторые биохимические показатели крови больных с фебрильными приступами шизофрении

№	ПОКАЗАТЕЛИ		Степень тяжести течения фебрильной шизофрении		
			1	2	3
1	АСТ	ФШ	$47.65 \pm 13.48$	$61.52 \pm 11.3$	$76.21 \pm 14.4$
		ЗНС	$26.6 \pm 6.6$	$64.7 \pm 12.7$	$133 \pm 39.1$
		ГАР	$50 \pm 14$	$52.9 \pm 10$	$59.4 \pm 25.3$
2	АЛТ	ФШ	$41.49 \pm 15.6$	$55.3 \pm 15.3$	$94.5 \pm 18.2$
		ЗНС	$34.7 \pm 8.01$	$45 \pm 21.5$	$75.6 \pm 25.3$
		ГАР	$37.9 \pm 27.3$	$119.8 \pm 36.1$	$131 \pm 60.1$
3	АСТ/АЛТ	ФШ	1.15	1.11	0.81
		ЗНС	0.77	1.44	1.76
		ГАР	1.32	0.44	0.45
4	Щелочная фосфатаза	ФШ	$80,2 \pm 12.4$	$92,9 \pm 37.1$	$133,5 \pm 31.2$
		ЗНС	$79,9 \pm 12.4$	$163 \pm 82.1$	$221,3 \pm 116.8$
		ГАР	$36.6 \pm 31.6$	$64 \pm 21.5$	$85 \pm 12.5$
5	ГГТ	ФШ	$21,5 \pm 0.1$	$25,6 \pm 6.9$	$29,7 \pm 5.8$
		ЗНС	-----	$56,7 \pm 17.9$	$51,4 \pm 9.6$
		ГАР	$113 \pm 38.1$	$161.7 \pm 0.1$	$312.5 \pm 10.5$
6	ЩФ/ГГТ	ФШ	3.73	3.63	4.49
		ЗНС		2.89	4.31
		ГАР	0.32		0.27
7	КФК	ФШ	$91,7 \pm 22.1$	$96,8 \pm 41.6$	$123,9 \pm 19.5$
		ЗНС	$122,3 \pm 83.6$	$125,1 \pm 19.7$	$185,5 \pm 87.5$
		ГАР	$54.45 \pm 30.1$	$100.3 \pm 28.2$	$161 \pm 0.1$
8	ГБД	ФШ	$204,3 \pm 13.9$	$253,6 \pm 45.7$	$291,63 \pm 39.5$
		ЗНС	$195 \pm 0.5$	$253.5 \pm 38.4$	$467,33 \pm 20.3$
		ГАР	$232 \pm 0.1$		$264.2 \pm 20.6$
9	КФК/АСТ	ФШ	1.92	1.57	1.63
		ЗНС	4.6	1.93	1.39
		ГАР	1.09	1.9	2.71
10	$\beta$ -липо-протеиды	ФШ	$537,7 \pm 30.9$	$543,7 \pm 35.7$	$644,3 \pm 36.3$
		ЗНС	$410,6 \pm 17.2$	$533,2 \pm 33.2$	$618 \pm 28.5$
		ГАР	$597 \pm 58.1$	$608.4 \pm 27.7$	$694.3 \pm 28.4$
11	$\beta$ -глобулины	ФШ	$80.1 \pm 7.9$	$61,8 \pm 39.7$	$79,5 \pm 31.4$
		ЗНС		$52,9 \pm 34.7$	$76,4 \pm 46.7$
		ГАР			$52 \pm 0.8$

Примечание. Здесь и в таблице 2 активность ферментов выражена в мЕ/л, концентрация липопротеидов и глобулинов в мг-%; ГГТ-гаммаглутамилтранспептидаза, КФК-креатинфосфокиназа, ГБД-гидроксibuтиратдегидрогеназа.

ферментемией и этот параметр резко отличался от показателей других групп (ФШ -  $133,5 \pm 31,2$  и ГАР -  $85 \pm 12,5$  мЕ/л). Особо следует отметить признаки гипоферментемии по щелочной фосфатазе у больных ГАР ( $36, \pm 31,6$  МЕ/л), которая нарастает с тяжестью состояния (до  $85 \pm 12,5$  мЕ/л при 3 степени) аналогично динамике в других группах, т.е. динамика активности ЩФ однообразна для всех групп и



характеризуется нарастанием ее уровня в зависимости от тяжести, но имеет существенные межгрупповые различия. Повышение уровня активности ЩФ может быть результатом участия костной ткани в регуляции гемостатического потенциала крови больных, а самый низкий уровень в группе ГАР связан с наиболее выраженными гемодинамическими расстройствами на периферии за счет повышения уровня биогенных аминов, которые препятствуют выходу ЩФ в кровь [3].

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови больных с фебрильными приступами шизофрении

№	ПОКАЗАТЕЛИ		Время (в днях) с момента подъема Т		
			до 10	11-20	21 и более
1	АСТ	ФШ	70,69±11.23	65,28±13.73	28,98±5.87
		ЗНС	98,9±23.8	75,2±18.9	26.76 ±9.17
		ГАР	58.5± 9.3	51± 10.1	16.6± 4.3
2	АЛТ	ФШ	83.6± 18.3	36 ±18.4	21.8± 0.1
		ЗНС	55,1±17.5	26± 1.1	
		ГАР	117.5± 36.3	53.7± 36.3	22.6± 0.8
3	АСТ/АЛТ	ФШ	0.85	1.81	1.33
		ЗНС	1.79	2.89	
		ГАР	0.5	0.95	0.73
4	Щелочная фосфа таза	ФШ	110,41±31.5	89,3±14.5	68,6±2.7
		ЗНС	147,4±66.7	75,6±15.9	105 9.9
		ГАР	75.2± 13.2	100.3 26.9	52± 4.3
5	ГГТ	ФШ	34,4±6.4	19,2±5.1	16,7±9.3
		ЗНС	42± 11.6	39,8±17.1	158± 10.7
		ГАР	151± 0.1	118± 4.3	165± 15.2
6	ЩФ/ГГТ	ФШ	3.21	4.65	4.12
		ЗНС	3.51	1.9	0.66
		ГАР	0.5	0.85	0.32
7	КФК	ФШ	137,7±18.1	108,5±21.9	14,7±3.1
		ЗНС	167,9±39.4	138,9±20.18	
		ГАР	133.5± 48.6	82.3± 26.7	14.8± 0.7
8	ГБД	ФШ	283± 65.7	277,6±42.3	242,3±61.3
		ЗНС	319,6±64.4	302,3±79.6	242,4±61.3
		ГАР	272.4± 15.9	196.5± 13.5	160± 0.1
9	КФК/АСТ	ФШ	1.95	1.66	0.51
		ЗНС	1.7	1.85	
		ГАР	2.28	1.61	0.89
10	β-липопротеиды	ФШ	542,2±39.6	567,4±40.4	544± 85.7
		ЗНС	518,2±52.7	458,7±81.6	433± 40.3
		ГАР	631.9± 29.7	609± 61.2	645.5± 18.5
11	β-глобулины	ФШ	51,1±3.8	33,1±9.7	13,6±9.1
		ЗНС	51,2±5.4	23,5±3.5	
		ГАР	52.4± 3.8	31.4± 6.3	13.4± 2.4

Крайне важно межгрупповое различие уровня активности ГГТ. Если в группе ФШ этот параметр меняется недостоверно и крайне низок, то в группе ЗНС он в двое выше, но не зависит от тяжести состояния, а для группы ГАР он в четыре раза выше в исходе и резко нарастает при ухудшении состояния. Отношение ЩФ/ГГТ еще больше иллюстрирует эту особенность: в первых двух группах он находится в пределах 4.0, а в третьей значительно меньше 1. Таким образом высокий уровень активности ГГТ,

сочетающийся с гипоферментемией по ЦФ является характерной особенностью группы ГАР.

Уровни активности КФК резко повышены во всех трех группах и однонаправленно повышаются в зависимости от тяжести состояния. КФК является энергопродуцирующим ферментом сердца и в условиях гемодинамических нарушений, лихорадки и тахикардии, повышение его активности следует рассматривать не столько как признак поражения сердца, а скорее как один из механизмов адаптации органа при ФПШ. Особенно высокие значения отмечаются у больных ЗНС ( $122.3 \pm 83.6$  МЕ/л). Крайне высокий коэффициент КФК/АСТ - 4,6 в этой группе может свидетельствовать об адаптивном характере ферментемии, так как превышение значений АСТ выше 150 МЕ/л указывает на поражение сердца, при котором гиперфункция невозможна. Такой характер ферментемии свойственен для токсикозов различного генезиса в условиях ярких гемодинамических нарушений и характеризуется «феноменом разобщения» активности КФК и АСТ [6].

Сходную динамику имеет и ГБД (ЛДГ1 и ЛДГ2), которая также является маркером поражения сердца и особенно повышена у больных ЗНС. Уровень активности ГБД повышается при нарастании в крови продуктов липидного обмена, что часто наблюдается при гемореологических сдвигах различного генеза.

В-липопротеиды повышаются во всех трех группах при утяжелении состояния, что, повидимому, связано с выраженным цитолизом и метаболическим блоком важнейших липид-транспортных путей.

Таким образом для больных ФШ характерно поли- и гиперферментемия, свидетельствующая о полиорганности цитолиза и угрозе развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), характерного для реанимационных больных. Фактически же ухудшение состояния больных протекает в виде синдрома кинеза, при котором совокупность токсико-аллерго-адаптационных механизмов может привести к летальному исходу, что нередко и отмечается у данного контингента больных.

Лихорадочный синдром, являясь ведущим для ФШ и сложным по своему механизму, характеризуется выраженной ферментемией и в зависимости от момента его разрешения исчезают признаки цитолиза по всем ферментам за исключением ГБД.

Особенно резко и быстро нормализуются АСТ, АЛТ и КФК (таблица 2), при этом степень и быстрота разрешения ферментемии по КФК дополнительно подчеркивает адаптивный характер ферментемии. Динамика  $\beta$ -липопротеидов характеризуется стабильностью в первой группе, существенным снижением во второй и инертностью с тенденцией к повышению в наиболее тяжелой группе ГАР, где разрешение цитолиза мембранной ГТТ задерживается.

Динамика всего лихорадочного периода характеризуется сменой ряда синдромов, которые достигая своего максимума на высоте сопорозно-коматозного [3], подвергаются обратному развитию по выходе из лихорадочного состояния.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что:

1. Фебрильная шизофрения характеризуется гипер- и полиферментемией.
2. Ферментемия определяет тяжесть состояния больных.
3. Для каждой из выделенных групп отмечается общие и характерные особенности ферментемии.
4. Степень ферментемии определяется выраженностью лихорадочного периода, а максимум обычно соответствует сопорозно-коматозному синдрому.
5. Полиферментемия является тяжелейшим осложнением ФПШ и может привести к синдрому полиорганной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. *Тиганов А.С.* (1982). Фебрильная шизофрения, клиника, патогенез, лечение. Медицина.
2. *Романенко В.А.* (1967). Гипертоксическая шизофрения. Москва.
3. *Цыганков Б.Д.* (1997) Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. Москва,
4. *Миссиояжик Э.Ю., Довженко Т.В., Грызунов Ю.А.* (1996). Социальная и клиническая психиатрия 2, 45-53.
5. *Чегер С.И.* (1985) Транспортная функция сывороточного альбумина. Бухарест.
6. *Рослый И.М.* (1996) Эпидемиология и инфекционные болезни 2, 47-50

## BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE BLOOD FROM PATIENTS WITH FEBRILE PSYCHOSES.

I. M ROSLIY., I. G LABOVSKAYA, B. D. TSYGANKOV.

Department of Psychiatry of Semashko Moscow Medical Institute. 3 Poteshnaya, 107258, Moscow, Russia, tel: 2082011.

The data of detailed biochemical analysis of the schizophrenic patients with febrile psychoses suggest the differences in the blood enzymatic spectrum between different types of this disease (spontaneous febrile schizophrenia, malignant neuroleptic syndrome, generalised allergic reaction) The activity of the plasma enzymes is correlated with febrile syndrome and clinical manifestation of the disease, its highest level is observed in patients with malignant neuroleptic syndrome. The role of the cytolysis in clinical manifestation different types of psychoses is discussed.

**Key words:** febrile schizophrenia, emergency psychiatry, enzymology, cytolysis, multiple organic incompetence, dynamics of the enzymes activity.