На правах рукописи

ФЕДОРОВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

003053946

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ОТЯГОЩЕННОЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, В ПРОЦЕССЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

14.00.18 – Психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Ширяев Олег Юрьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Джангильдин Юрий Тангирович

Доктор медицинских наук, профессор Харитонова Наталья Константиновна

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РФ

Защита состоится «21» марта 2007 года в 13 часов на заседании диссертационного совета К208 041.03 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» (117419, Москва, ул. Донская, д. 43, корп. 5).

Почтовый адрес 127473, Москва. ул. Делегатская, д.20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологический университета (127206, Москва, ул. Вучетича, д.10а).

Автореферат разослан «15» 2 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент Гаджиева У.Х.

ОБЩАЯ ХАРАКТРИСТИКА РАБОТЫ

В мире насчитывается 45 миллионов больных шизофренией [Bosonet T., Bizet M., 2001], т.е. приблизительно 1% населения земного шара.

Проблема повышения эффективности лечения шизофрении является одной из наиболее актуальных задач современной мировой психиатрии, по данным различных авторов, от 5 до 30% больных шизофренией оказываются резистентными к применению стандартных нейролептиков, что диктует необходимость постоянного поиска новых подходов к лечению [Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1988; Реминяк В. И., 1997; Brenner H. D., Dencker S. I. et al., 1990]. В частности актуальны исследования роли иммунных механизмов в патогенезе шизофрении и формировании устойчивости к антипсихотической терапии [Коляскина Г.И. и др., 1980; Стукалова Л. А. и соавт., 1988; Ветлугина Т.П., 1990; Бутома Г.В., Васильева О.А., 2000; Петров Н.А., 2002]. Особое внимание привлекает состояние иммунитета больных шизофренией в условиях действия дополнительных факторов, влияющих на реактивность организма, таких как туберкулёз лёгких.

По данным многочисленных исследований, больные шизофренией составляют группу риска по возникновению туберкулёза лёгких [Р.С.Галеев 1969; Фишер Ю.А., 1994; Зубова Е.Ю. 1999; Keller R., Bohn V., 1983; Ohta Y, Nakane Y, et. al, 1988; Taubes T., Galanter M, et. al, 1998]. Этому способствует, как прогрессирующее снижение социального статуса пациентов, так и иммунодепрессивные состояния, нередко наблюдаемые у больных шизофренией. Степень выраженности обоих заболеваний коррелирует с выраженностью тех или иных иммунологических сдвигов (М.М.Авербах, и соавт., 1980; Г.В., Морозов 1983). Оба заболевания имеют тенденцию к взаимному отягощению (Р.С.Галеев 1969; Мосин, Н.И., 1974; Н.А.Алиев, 1985; А.А.Умняшкин, Ф.М.Абдулаев 1988; Зубова Е.Ю. 1999). Отмечается параллелизм между психическим состоянием больных и активностью

туберкулёзного процесса (Эль Шейх Рахим, 1965; Н.М.Рудой, Т.Ч.Чубаков 1996). В настоящее время летальность среди пациентов с сочетанной патологией в 3 раза выше, чем у психически здоровых [Зубова Е.Ю.1999].

Зачастую многолетнее рутинное использование нейролептиков приводит к формированием чрезвычайно устойчивых к лечебному воздействию психопатологических образований на фоне иммунодефицитных состояний [Камышева Е.П., 1968; Морозов Г.В. и др., 1975; Вовин Р.Я., 1980; Павлов В.А., Левченко А.Д., 1982; Смулевич А.Б., Пантелеева Г.П., 1983; Личко А.Е. 1987; Андреева М.Г., 1986; Говорин Н.В., Ложкина А.Н., 1991; Ctarver D., Zemlan F. et al., 1984]. Одним из направлений в преодолении резистентности к психофармакотерапии является применение иммуномодуляторов [Говорин Н.В., Ступина О.П., 1990; Емельянова И.Н., и соавт., 1992; Петров Н.А., 2002]. С другой стороны, использование таких средств в комплексной терапии туберкулёза, сочетанного с шизофренией, благоприятно отражается на динамике обоих заболеваний [Умняшкин А.А., 1989].

Таким образом, учёт иммунологических аспектов в разработке вопросов, связанных с повышения эффективности терапии шизофрении при сопутствующей инфекционной патологии, является актуальной задачей, не смотря на большёе число исследований проведенных в этой области.

Цель исследования: повышение эффективности терапии больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких на основе оценки динамики клинико-иммунологических показателей при различных вариантах лечения.

Задачи исследования:

1. Исследовать особенности клинических проявлений и состояние иммунитета у больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких в базальных условиях.

2. Изучить динамику выраженности психопатологических проявлений и показателей функционального состояния иммунной системы у больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких в процессе традиционной психофармакотерапии.

3. Исследовать динамику выраженности психопатологических проявлений и показателей функционального состояния иммунной системы у больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких при использовании циклоферона на фоне традиционной психофармакотерапии.

4. Проанализировать динамику выраженности психопатологических проявлений и показателей функционального состояния иммунной системы у больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких в процессе монотерапии флюпентиксолом.

5. Сравнить изменения выраженности и выявить взаимозависимости психопатологических проявлений и показателей функционального состояния иммунной системы у больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких при различных вариантах лечения.

Научная новизна. Впервые исследована степень выраженности психопатологических проявлений шизофрении, отягощенной туберкулезом легких с помощью шкалы PANSS. Впервые использованы циклоферон и флюпентиксол с целью повышения эффективности терапии шизофрении, отягощённой туберкулезом легких. Впервые изучено влияние флюпентиксола и циклоферона на показатели функционального состояния иммунитета больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких. Установлены ранее неизвестные клинико-иммунологические корреляции у больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Пациенты, страдающие шизофренией, отягощённой туберкулезом легких характеризуются высокой степенью социальной дезадаптации,

выраженным иммунодефицитом, доминированием в структуре психопатологии негативной симптоматики.

2. Выраженность клинических проявлений и показателей иммунитета больных шизофренией, отягощённой туберкулезом легких, в процессе традиционной психофармакотерапии практически не изменяется.
3. Комбинирование традиционной психофармакотерапии с циклоферном повышает эффективность антипсихотической терапии, что сопровождается изменениями иммунного статуса.
4. Монотерапия флюпентиксолом позволяет значительно повысить эффективность антипсихотической терапии прежде всего за счет достоверного снижения выраженности негативного синдрома.
5. У пациентов получавших монотерапию флюпентиксолом отмечается повышение иммунологической реактивности

Практическая значимость. Разработаны способы повышения эффективности психофармакотерапии больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких, на основе оценки иммунотропного действия антипсихотических препаратов и учете иммунологического звена в патогенезе шизофрении и формировании лекарственной устойчивости. Повышение иммунологических параметров должно благоприятным образом отразится на динамике инфекционного процесса. Значительное улучшение психического состояния пациентов с сочетанной патологией позволило облегчить проведение лечебно-диагностических мероприятий в отношении сопутствующего туберкулеза. Применение разработанных подходов в психиатрической практике позволило повысить эффективность комплексной терапии больных шизофрении отягощённой туберкулёзом лёгких. Материалы диссертационной работы используются в соответствующих разделах курсов кафедры психиатрии Воронежской и курской государственных медицинских академий. Результат - повышение объёма знаний студентов по фармакологии и психиатрии.

Внедрение работы. Результаты исследования используются во фтизиопсихиатрических отделениях Воронежской областной клинической психиатрической больницы, Липецкой областной психиатрической больнице №1, где внедрены методические рекомендации «Оптимизация фармакотерапии резистентных больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких». Материалы диссертационной работы используются в соответствующих разделах курсов кафедры психиатрии Воронежской государственной медицинской академии.

Апробация работы

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на следующих конференциях и семинарах: заседаниях Воронежского отделения Российского общества психиатров (Воронеж 2003-2006); на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии», Воронеж, 2003, 2004, 2005, 2006; на конференции молодых учёных ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, 2004, 2005, 2006; на научной конференции, посвящённой 100-летию ВОКПБ, 2004. Основные материалы диссертации опубликованы в 10 печатных работах, в том числе 1 в издании рекомендованном ВАК.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 181 странице компьютерного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 30 таблицами, 3 клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырёх глав собственных результатов исследования с клиническими примерами, заключения, выводов, библиографического указателя и приложения. Указатель литературы содержит 273 источников, в том числе 191 отечественный и 82 зарубежных авторов.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе фтизиопсихиатрического отделения ГУЗ «Воронежская областная клиническая психиатрическая больница» в 2003-2006 гг. Объектом

исследования были больные шизофренией (n=74), отягощённой туберкулёзом лёгких. Критериями отбора служили: мужской пол больных, отсутствие положительной динамики в психическом статусе пациентов на протяжении 4-5 недель адекватной антипсихотической терапии, наличие хотя бы одной клинически значимой проблемы (T>65) по стандартизированному профилю PANSS, отрицательные результаты последнего бактериологического исследования мокроты, отсутствие интеркуррентных соматических заболеваний, в стадии обострения и/или их декомпенсированное течение.

Все больные до начала исследования в течение всего срока госпитализации получали, назначенное фтизиатром, противотуберкулёзное лечение, а также адекватную антипсихотическую терапию: аминазин - до 0,150 в сут., азалептин - до 0,100 в сут., клопиксол - до 0,020 в сут., галоперидол - до 0,015 в сут., трифтазин - до 0,010 в сут., сонапакс - до 0,100 в сут, тизерцин – до 0,100 в сут. Некоторые пациенты получали терапию пролонгированными формами нейролептиков 1 раз в 3 недели: модитен депо 0,025, клопиксол депо 0,200, галоперидола деконоат - 0,050. Большинство пациентов получали комбинацию из двух антипсихотических средств: чаще всего аминазин и галоперидол, трифтазин и азалептин, модитен и аминазин, модитен и азалептин.

У включённых в исследование пациентов (n=75) в базальных условиях (БУ) проводилось определение клинико-иммунологических показателей (Д0). Далее больные были рандомизированно разделены на три однородные группы (Таб.1): в группе 1 (n=26) больные продолжали получать назначенное им ранее лечение (ТПФТ); в группе 2 (n=23) проводилась комбинированная терапия (ТПФТ+ЦФ), на фоне ТПФТ был назначен иммуномодулятор циклоферон (ЦФ) в курсовой дозе 2,5 г; в группе 3 (n=26) пациенты получали монотерапию флюпентиксолом (ФК). Флюпентиксол назначался в дозе 5-30 мг/сут., Расчёт дозы при переводе с ТПФТ на

монотерапию ФК проводился методом хлорпромазиновых эквивалентов. Повторное исследование клинико-иммунологических показателей пациентам всех групп проводилось через две недели (Д15) и один месяц (Д30) от начала исследования

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

№ №	Терапия, количество пациентов(n)	Возраст (годы)	Длительность пребывания в фтизиопсихиатрическом отделении (годы)	Длительность шизофрении (годы)	Длительность туберкулёза (годы)
1	ТПФТ (n =26)	53,69±2,13	6,31±1,43	31,77±2,00	8,69±1,62
2.	ТПФТ+ЦФ (n =23)	50,55±2,60	3,11±0,50	26,73±3,02	7,09±1,22
3	ФК (n=26)	49,73±2,20	4,15±0,88	25,92±2,35	6,73±1,23
	Среднее значение по выборке (n=75)	51,36±1,32	4,60±0,62	28,22±1,42	7,53±0,79

В работе использован клинический метод исследования с подробным анализом общих анамнестических сведений, особенностей течения болезни (дебюта заболевания, его давности, количества поступлений в стационар, с изучением психопатологической структуры приступа и ремиссии, темпа прогредиентности, степени социального функционирования на каждом этапе, анализом проводимого лечения). Для оценки клинических проявлений у больных шизофренией применяли количественную шкалу PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale), разработанную S.R. Kay, K.A. Opler (1987), адаптированная на русский язык С.Н. Мосоловым.

Исследование клеточного иммунитета проводилось с применением реакций розеткообразования после выделения лимфоцитов из периферической крови по методу Boum A. (1986) в одноступенчатом градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл.

Исследование клеточного иммунитета проводилось с применением реакций розеткообразования после выделения лимфоцитов из

периферической крови по методу Boum A. (1986) в одноступенчатом градиенте фиколл-верографина плотностью 1,077 г/мл.

Для обработки материала и представления результатов использовался пакет статистического анализа Statistica 7.0 и электронной таблицы Excel 7.0 в операционной среде Windows XP,. с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для выявления взаимозависимостей полученных переменных применялся корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В третьей главе представлены результаты исследования клинико-иммунологических показателей фармакорезистентных больных шизофренией коморбидной с туберкулёзом лёгких (рис.1).

Иммунологические показатели

1. Lim %
2. Lim. абс.
3. E-РОК %
4. E-РОК абс.
5. Ак. %
6. Ак абс.
7. TTr %
8. TTr Абс.
9. TTs%
10. TTs абс.
11. TTi/TTs
12. Ауто-РОК%
13. Ауто-РОК абс.
14. М-РОК %
15. М-РОК абс

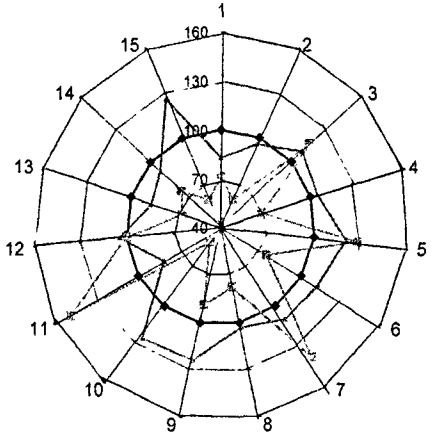

Рис 1. Значения иммунологических показателей больных шизофренией коморбидной с туберкулёзом лёгких в базальных условиях по сравнению с показателями больных не отягощённой шизофренией и здоровых лиц.

Показатели иммунитета страдающих шизофренией отягощённой туберкулезом лёгких имеют более выраженные отличия от нормы в сторону гипо- и гиперфункции, чем показатели больных шизофренией без сопутствующего туберкулёза. В иммунном статусе обследуемых больных регистрируется дефицит абсолютного числа клеточных элементов практически всех субпопуляций лимфоцитов. Отличительной особенностью

иммунного статуса больных шизофренией отягощенной туберкулёзом является дефицит абсолютного числа Т-хелперов (TTs) и В-клеток (М-РОК), а также высокое отношение Т-хелперов к Т-супрессорам (TTr/TTs)

Таблица 2

Средние значения кластерных показателей психопатологической симптоматики у пациентов (n=74) в базальных условиях

	Название шкалы PANSS	Значения в «сырых» баллах	Значения в Т-баллах
1	позитивный синдром	25,76±0,59	59,02±0,98
2	негативный синдром	40,55±0,53	**78,81±1,38**
3	композитный индекс	-14,80±0,79	35,91±0,63
4	общая психопатология	65,28±0,90	**76,97±0,70**
5	анергия	20,19±0,39	**80,69±0,89**
6	нарушения мышления	16,30±0,33	58,54±0,33
7	возбуждение	11,53±0,28	**69,26±1,95**
8	параноидное поведение	11,81±0,32	**65,10±1,35**
9	депрессия	11,64±0,30	56,75±0,71

В психическом статусе фармакорезистентных больных шизофренией коморбидной с туберкулёзом лёгких клинически значимыми проблемами (T>65) являются негативный синдром, общие психопатологические симптомы, симптомы в кластерах: анергия, возбуждение, параноидное поведение. Показателю композитного индекса (T=35.91) соответствует отрицательное значение сырого балла (-14,4), что указывает на большую выраженность негативных расстройств по сравнению с продуктивными.

В четвертой главе представлены результаты исследования динамики клинико-иммунологических показателей в исследуемых группах в процессе дифференцированной фармакотерапии.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, в обследованной группе больных к Д15 не наблюдалось достоверных изменений по показателям профиля PANSS. К Д30 отмечалось снижение значения композитного индекса на 17,14% ($p<0,01$); кластеров: «возбуждение» на 15,49% ($p<0,01$), «депрессия» на 6,95% ($p<0,05$). Обращает внимание увеличение значения кластера «анергия» на 10,92% ($p<0,01$).

Таблица 3

Динамика стандартизированных кластерных показателей PANSS в группе больных получающих ТПФТ

К №	Название шкалы PANSS	Д0 (БУ)		Д15		Д30	
		T	%	T	%	T	%
1	позитивный синдром	59,02±0,98	100	58,81±1,68	96,77	55,27±1,54	90,95
2	негативный синдром	78,81±1,38	100	81,27±0,93	102,23	82,23±1,24	103,43
3	композитный индекс	35,91±0,63	100	34,27±0,96	93,10	30,50±1,19**	82,86
4	общая психопатология	76,97±0,70	100	76,00±1,52	97,05	73,92±2,04	94,40
5	анергия	80,69±0,89	100	83,69±1,18	105,12	88,31±1,84**	110,92
6	нарушения мышления	58,54±0,33	100	58,19±1,09	98,31	56,88±1,25	96,10
7	возбуждение	69,26±1,95	100	67,96±1,88	93,74	61,27±1,75**	84,51
8	параноидное поведение	65,10±1,35	100	66,81±1,63	98,81	61,23±1,91	90,56
9	депрессия	56,75±0,71	100	54,88±1,74	96,29	53,04±1,79*	93,05

*** - отличия от базальных условий (p<0,05);** - отличия от базальных условий (p<0,01).**

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей в группе больных получающих ТПФТ

	Иммунологические показатели	**Д0 (БУ)**	**Д15**	**Д30**
1.	Lim %	25,80±1,56	26,16±1,60	26,13±1,60
2.	Lim абс.	1396,53±60,87	1545,59±106,71	1522,14±127,08
3.	E-РОК %	67,14±1,74	68,27±1,41	67,56±1,26
4.	E-РОК абс.	914,97±20,23	1034,92±64,93	1031,25±89,81
5.	Ак. %	57,13±1,94	58,08±1,96	59,10±1,27
6.	Ак. абс.	780,51±33,09	888,12±57,42*	892,20±77,60*
7.	TTr %	49,70±1,65	51,04±1,20	48,81±1,42
8.	TTr Абс.	689,13±25,78	777,47±49,46*	737,92±63,81
9.	TTs%	17,80±0,12	17,04±0,86	18,52±1,01
10.	TTs абс.	241,29±4,37	259,45±19,04	283,96±30,81
11.	TTr/TTs	3,22±0,08	3,23±0,21	2,95±0,26
12.	Ауто-РОК%	22,47±1,49	23,26±2,29	21,19±1,63*
13.	Ауто-РОК абс.	347,00±31,67	379,08±57,11	346,77±43,49
16.	М-РОК %	21,42±0,62	19,43±1,26	20,24±1,34
15.	М-РОК абс	291,67±16,20	284,14±22,56	312,22±38,94

*** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,05);** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,01).**

Как видно из представленных в таблице 4 данных, к Д15 достоверные изменения значений выраженности были отмечены по следующим характеристикам иммунного статуса в сторону увеличения: Акт. абс., TTr Абс. (p<0,05). На Д30 по показателю Ак. абс. (p<0,05) было выявлено повышение значений, а по показателям **Ауто-РОК%** (p<0,05), снижение.

Таблица 5

Динамика стандартизированных кластерных показателей PANSS в группе больных получающих комбинированную терапию

К №	Название шкалы PANSS	Д0		Д15		Д30	
		Т	%	Т	%	Т	%
1	позитивный синдром	59,02±0,98	100	60,45±2,25	102,62	50,68±1,47**	86,03
2	негативный синдром	78,81±1,38	100	79,36±1,28	98,26	76,73±1,10	94,99
3	композитный индекс	35,91±0,63	100	37,50±1,29	103,51	32,86±0,67*	90,72
4	общая психопатология	76,97±0,70	100	71,36±1,24**	93,96	60,05±0,82**	79,05
5	анергия	80,69±0,89	100	75,36±1,59*	91,40	71,68±1,31**	86,93
6	нарушения мышления	58,54±0,33	100	57,45±1,29	98,67	52,23±0,93**	89,70
7	возбуждение	69,26±1,95	100	73,55±1,43*	105,82	60,27±1,08**	86,72
8	параноидное поведение	65,10±1,35	100	65,86±1,70	101,83	54,32±1,03**	83,98
9	депрессия	56,75±0,71	100	51,91±0,94**	93,68	45,18±0,72**	81,54

*** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,05);** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,01).**

Как видно из представленных в таблице 5 данных, в группе комбинированной терапии на Д15 наблюдается снижение выраженности показателей: общая психопатология, «депрессия» (p<0,01); «анергия» (p<0,05); наблюдалось увеличение значения кластера «возбуждение» (p<0,01). К Д30 снижение наблюдалось по показателям: позитивный синдром, общая психопатология, анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение, депрессия (p<0,01); композитный индекс (p<0,05). Как видно из представленных в таблице 6 данных, к Д15 отмечается снижение (p<0,05) показателей Е-РОК, %Е-РОК абс., Ак. абс., TTsчувст.абс.; к Д30 значения всех показателей возвращаются к исходному уровню.

Таблица 6

Динамика иммунологических показателей в группе больных получающих комбинированную терапию

	Иммунологические показатели	Д0	Д15	Д30
1.	Lim %	25,80±1,56	23,70±1,55	25,35±1,92
2.	Lim. абс.	1396,53±60,87	1230,09±86,14	1292,53±106,62
3.	Е-РОК %	67,14±1,74	62,74±1,42*	66,19±1,63
4.	Е-РОК абс.	914,97±20,23	750,70±48,16*	842,07±56,24
5.	Ак. %	57,13±1,94	53,87±1,34	54,87±1,44
6.	Ак. абс.	780,51±33,09	634,17±42,96*	714,52±44,60
7.	TTr %	49,70±1,65	48,04±1,50	49,00±1,75
8.	TTr Абс	689,13±25,78	580,57±41,92	663,74±60,24
9.	TTs%	17,80±0,12	14,74±1,15	17,11±1,16

10.	TTs абс.	241,29±4,37	175,52±14,97*	226,51±18,53
11.	TTr/TTs	3,22±0,08	3,77±0,43	3,24±0,30
12.	Ауто-РОК%	22,47±1,49	21,09±2,24	22,20±2,63
13.	Ауто-РОК абс.	347,00±31,67	292,70±42,63	298,15±43,48
17.	М-РОК %	21,42±0,62	21,97±1,52	17,73±1,23
15.	М-РОК абс	291,67±16,20	261,31±21,84	232,79±21,42

*** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,05);** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,01).**

Таблица 7

Динамика стандартизированных кластерных показателей PANSS в группе больных получающих флюпентиксол

К №	Название шкалы PANSS	Д0 (общие)		Д15		Д30	
		T	%	T	%	T	%
1	позитивный синдром	59,02±0,98	100	55,31±1,29	96,38	50,31±1,11**	87,67
2	негативный синдром	78,81±1,38	100	71,08±1,60**	93,33	66,62±1,26**	87,47
3	композитный индекс	35,91±0,63	100	36,23±1,61	104,43	38,62±1,78	111,31
4	общая психопатология	76,97±0,70	100	65,88±1,11**	85,95	55,42±0,99**	72,30
5	анергия	80,69±0,89	100	69,96±2,19**	87,45	61,54±1,30**	76,92
6	нарушения мышления	58,54±0,33	100	53,88±0,97**	92,60	49,12±0,84**	84,40
7	возбуждение	69,26±1,95	100	67,42±1,69	102,51	63,69±1,66**	96,84
8	параноидное поведение	65,10±1,35	100	61,54±2,13	97,68	56,58±1,77**	89,80
9	депрессия	56,75±0,71	100	49,88±1,37**	86,24	43,04±0,90**	74,40

*** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,05);** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,01).**

Как видно из представленных в таблице 7 данных, уже к Д15 в исследуемой группе отмечалось снижение (p<0,01) кластерных показателей: негативный синдром, общая психопатология, анергия, нарушения мышления, возбуждение, депрессия; а к Д30 снижение (p<0,01) наблюдалось по показателям: позитивный синдром, негативный синдром, общая психопатология, анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение, депрессия.

Таблица 8

Динамика иммунологических показателей в группе больных получающих флюпентиксол

		Д0	**Д15**	**Д30**
1.	Lim %	25,80±1,56	25,46±1,40	27,04±1,80
2.	Lim. абс.	1396,53±60,87	1418,84±107,93	1624,52±133,98*
3.	Е-РОК %	67,14±1,74	71,02±1,51	69,73±1,38
4.	Е-РОК абс.	914,97±20,23	990,03±62,64	1137,7±586,27*
5.	Ак. %	57,13±1,94	62,61±1,67	61,53±1,33
6.	Ак. абс.	780,51±33,09	838,22±55,28	970,17±71,92*
7.	TTr %	49,70±1,65	52,74±1,22	51,45±1,50
8.	TTr Абс.	689,13±25,78	733,88±51,48	814,80±62,27*

9.	TTs%	17,80±0,12	18,29±0,97	18,50±0,76
10.	TTs абс.	241,29±4,37	248,50±19,50	294,62±23,98
11.	TTr/TTs	3,22±0,08	3,14±0,21	2,99±0,17
12.	Ауто-РОК%	22,47±1,49	25,73±2,08	25,28±1,87
13.	Ауто-РОК абс.	347,00±31,67	351,18±34,00	381,38±31,31
14.	М-РОК %	21,42±0,62	25,25±1,18*	25,66±1,75*
15.	М-РОК абс	291,67±16,20	357,12±32,07*	415,58±42,10**

*** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,05);** - достоверные отличия от базальных условий (p<0,01).**

Как видно из представленных в таблице 8 данных, к Д15 достоверное увеличение было отмечено по показателям: М-РОК %, М-РОК абс. На Д30 повышение значений отмечалось по показателям: Lim абс., Е-РОК абс., Ак. абс., TTr Абс., М-РОК % (p<0,05); М-РОК абс. (p<0,01).

В пятой главе представлена сравнительная характеристика различных вариантов лечения больных фармакорезистентной шизофренией коморбидной с туберкулёзом

Таблица 9

Анализ степени выраженности показателей шкалы PANSS на Д30

К №	Показатели PANSS	ТПФТ		ТПФТ+ЦФ		ФК	
		Т	% БУ	Т	% БУ	Т	% БУ
1	позитивный с-ом	55,27±1,5	90,9	50,68±1,4^	86,0	50,31±1,1^	87,6
2	негативный с-ом	82,23±1,2	103,4	76,73±1,1^^	94,9	66,62±1,2##^^	87,4
3	КИ	30,50±1,1	82,8	32,86±0,6	90,7	38,62±1,7##^^	111,3
4	общ психопатолог.	73,92±2,0	94,4	60,05±0,8^^	79,0	55,42±0,9##^^	72,3
5	анергия	88,31±1,8	110,9	71,68±1,3^^	86,9	61,54±1,3##^^	76,9
6	наруш мышления	56,88±1,2	96,1	52,23±0,9^^	89,7	49,12±0,8#^^	84,4
7	возбуждение	61,27±1,7	84,5	60,27±1,0	86,7	63,69±1,6	96,8
8	параноид.повед.	61,23±1,9	90,5	54,32±1,0^^	83,9	56,58±1,7	89,8
9	депрессия	53,04±1,7	93,0	45,18±0,7^^	81,5	43,04±0,9^^	74,4

^ - достоверные отличия от ТПФТ (p<0,05);^^ - достоверные отличия от ТПФТ (p<0,01);# - достоверные отличия от ТПФТ+ЦФ (p<0,05);## - достоверные отличия от ТПФТ+ЦФ (p<0,01).

Как видно из представленных в таблице 9 данных, значения по шкалам: позитивный синдром, негативный синдром, общая психопатология, депрессия, нарушения мышления, параноидное поведение, анергия оказались ниже во второй группе, чем в первой. При сравнении группы монотерапии флюанксолом с группой ТПФТ было выявлено, что в третьей группе значения по кластерам: позитивный синдром, негативный синдром,

общая психопатология, депрессия, нарушения мышления, анергия достоверно ниже, чем в первой; а по кластеру композитный индекс – достоверно выше. Сравнение второй и третьей групп на тридцатый день исследования выявило различия в сторону уменьшения выраженности симптомов в группе монотерапии флюанксолом по кластерам: негативный синдром, нарушения мышления, анергия, общая психопатология ($p<0,01$); только по кластеру композитный индекс ($p<0,01$) значения в третьей группе оказались достоверно выше. Графическое изображение стандартизированных профилей PANSS представлено на рисунке 2.

Как видно из представленных на рисунке 2 данных, в группе, получавших традиционную психофармакотерапию из 5 клинически значимых проблем регистрировавшихся в начале исследования, свою значения сохранили три: негативный синдром, общая психопатология и анергия, причем по последней шкале отмечается достоверное повышение значений. В группе получавших ЦФ на фоне ТПФТ из 5-ти клиническое значение сохранили 2: негативный синдром и анергия. В группе получавших монотерапию ФК клинически значимой проблемой к окончанию исследования являлся негативный синдром.

Как видно из данных, представленных в таблице 10, наблюдаемая в процессе исследования тенденция к росту общего балла в группе получавших ТПФТ не получила статистического подтверждения. В группе получавших комбинированную терапию к Д15 регистрируется увеличение ($p<0,01$) общего балла PANSS на 2,54%, а к Д30 - снижение ($p<0,01$) на 12,59%. В группе получающих монотерапию флюпентиксолом отмечалась максимальная и достоверная ($p<0,01$) редукция общего балла на всех этапах и в сравнении со всеми группами и составила к Д15 7,53%, а к Д30 22,2%, от базального уровня.

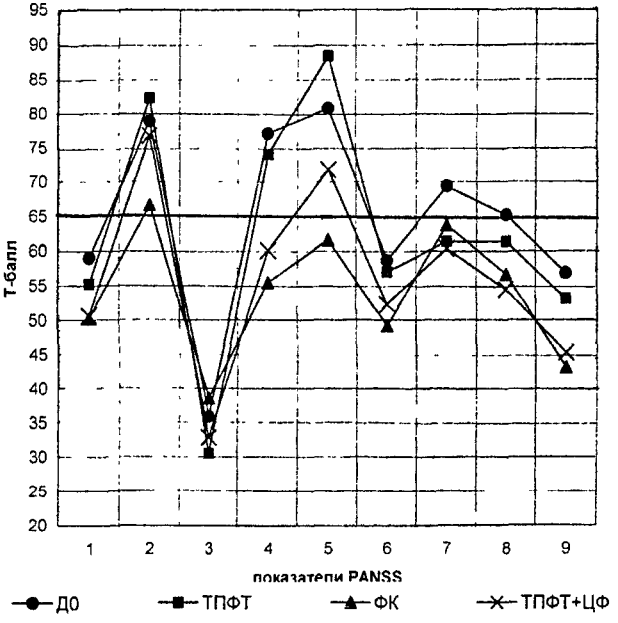

Рис. 2 Стандартизированные профили PANSS в исследуемых группах по сравнению с базальными условиями на Д30.

Таблица 10

Динамика общего балла PANSS в процессе дифференцированной терапии

	БУ Д0	ТПФТ		ТПФТ+ЦФ		ФК	
		Д15	Д30	Д15	Д30	Д15	Д30
Общий балл	124,08±7,82	130,88±2,52	127,31±3,23	127,23±2,23 **	108,45±1,42 ^^**	114,73±2,41 ##^^**	96,54±1,89 ##^^**
Степень редукции	100%	105,48%	102,60%	102,54%	87,41%	92,47%	77,80%

^ - достоверные отличия от ТПФТ (p<0,05);^^ - достоверные отличия от ТПФТ (p<0,01); # - достоверные отличия от ТПФТ+ЦФ (p<0,05);## - достоверные отличия от ТПФТ+ЦФ (p<0,01);* - достоверные отличия от БУ (p<0,05); - достоверные отличия от БУ (p<0,01).**

Показатели динамики (Д30) степени выраженности иммунологических показателей в исследуемых группах приведены в таблице 11.

Таблица 11

Сравнительный анализ значений иммунологических показателей пациентов исследуемых групп на Д30

		ТПФТ	ТПФТ+ЦФ	ФК
1.	Lim %	26,13±1,60	25,35±1,92	27,04±1,80
2.	Lim абс.	1522,14±127,08	1292,53±106,62	1624,52±133,98#
3.	Е-РОК %	67,56±1,26	66,19±1,63	69,73±1,38
4.	Е-РОК абс.	1031,25±89,81	842,07±56,24^	1137,7±58,62 ##
5.	Ак %	59,10±1,27	54,87±1,44	61,53±1,33#
6.	Ак абс.	892,20±77,60	714,52±44,60^^	970,17±71,92##
7.	TTr %	48,81±1,42	49,00±1,75	51,45±1,50
8.	TTr Абс.	737,92±63,81	663,74±60,24	814,80±62,27#
9.	TTs%	18,52±1,01	17,11±1,16	18,50±0,76
10.	TTsабс.	283,96±30,81	226,51±18,53	294,62±23,98#
11.	TTr/TTs абс.	2,95±0,26	3,24±0,30	2,99±0,17
12.	Ауто-РОК%	21,19±1,63	22,20±2,63	25,28±1,87
13.	Ауто-РОКабс.	346,77±43,49	298,15±43,48	381,38±31,31#
14.	М-РОК %	20,24±1,34	17,73±1,23	25,66±1,75##^^
15.	М-РОК абс.	312,22±38,94	232,79±21,42	415,58±42,10##^

^ - достоверные отличия от ТПФТ (p<0,05);^^ - достоверные отличия от ТПФТ (p<0,01);# - достоверные отличия от ТПФТ+ЦФ (p<0,05);## - достоверные отличия от ТПФТ+ЦФ (p<0,01).

Как видно из представленных в таблице 11 данных, в группе, получавшей ТПФТ+ЦФ, по сравнению с группой, получавшей ТПФТ, отмечалось меньшее значение показателей: Е-РОК абс. (p<0,05), Ак абс. (p<0,01). В группе, получавшей монотерапию ФК, регистрировались более высокие значения показателей: М-РОК % (p<0,01), М-РОК абс. (p<0,05), по сравнению с группой получавшей ТПФТ; и более высокие, по сравнению с группой получавшей ТПФТ+ЦФ, значения показателей: Lim абс., TTr Абс., TTs абс., Ауто-РОК абс. (p<0,05); Е-РОК абс., Ак %, М-РОК абс., М-РОК % (p<0,01).

Сравнительный анализ значений иммунологических показателей трёх групп на Д30 графически представлен на рисунке 3.

Как видно из представленных на рисунке 3 данных, в группе монотерапии флюанксолом отмечается повышение иммунологической реактивности.

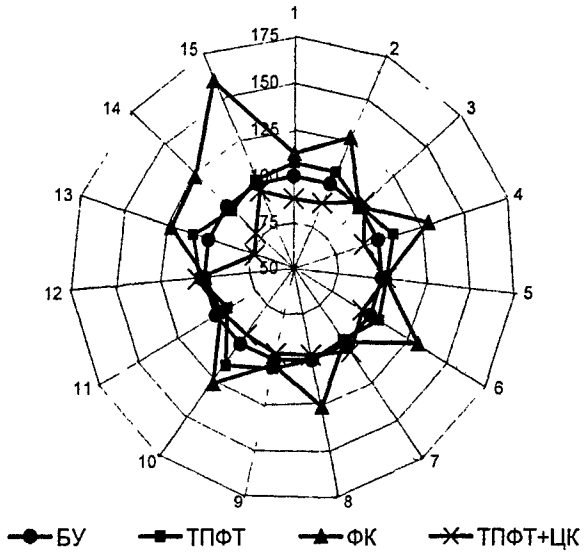

Рис. 3 Сравнение выраженности иммунологических показателей на Д30 по отношению (%) к базальным условиям

В таблице 12 представлено количество (%) пациентов, имевших нормальные показатели иммунитета к концу исследования.

Таблица 12

Количество (%) пациентов с нормальными показателями иммунитета в группах сравнения и БУ на Д30

		БУ	ТПФТ	ТПФТ+ЦФ	ФК
1.	**Lim %**	56,00	**69,23**	60,87	53,85
2.	**Lim абс.**	22,67	23,08	30,43	**34,62**
3.	**E-РОК %**	88,00	92,31	91,30	*76,92*
4.	**E-РОК абс.**	48,00	50,00	47,83	57,69
5.	**Ак %**	61,33	61,54	65,22	*30,77*
6.	**Ак абс.**	54,67	**65,38**	**65,22**	**65,38**
7.	**TTr %**	36,00	42,31	39,13	*23,08*
8.	**TTr Абс.**	57,33	53,85	47,83	**69,23**
9.	**TTs%**	58,67	**76,92**	60,87	**80,77**
10.	**TTsабс.**	22,67	*11,54*	**26,09**	**34,62**
11.	**TTr/TTs абс.**	29,33	34,62	**43,48**	30,77
12.	**Ауто-РОК%**	57,33	61,54	*34,78*	65,38
13.	**Ауто-РОКабс.**	26,67	**46,15**	17,39	**65,38**
14.	**М-РОК %**	49,33	57,69	*34,78*	**69,23**
15.	**М-РОК абс.**	29,33	23,08	*17,39*	**57,69**

Как видно из представленных в таблице 12 данных, увеличение числа пациентов (более чем на 10%), имеющих нормальное значение отдельных показателей иммунитета наблюдалось в группе, получавшей **ТПФТ**, по 4 показателям; в группе, получавшей **ТПФТ+ЦФ** - по 3 показателям; в группе, получавшей ФК – по 8 показателям.

Уменьшение числа пациентов (более чем на 10%), имеющих нормальное значение отдельных показателей иммунитета наблюдалось в группе, получавшей **ТПФТ**, по 1 показателю; в группе, получавшей **ТПФТ+ЦФ** - по 3 показателям; в группе, получавшей ФК – по 2 показателям.

Для дальнейшего анализа необходимо рассмотрение корреляционных взаимозависимостей внутри совокупности полученных клинико-иммунологических переменных. Здесь мы приводим полученные нами взаимосвязи только для тех пар переменных, по которым регистрировалось достоверное изменение значений на соответствующем этапе исследования.

В группе, получавшей ТПФТ, такие корреляционные взаимозависимости были обнаружены только на Д30: 1) Ак абс. - анергия (r=0,43). В группе комбинированной терапии на Д15 были выявлены две таких пары: 1) Е-РОК % - общие симптомы (r=-0,55); 2) общие симптомы – TTs абс (r=0,48). В группе монотерапии флюпентиксолом на Д15 такими парами являлись: 1) М-РОК % - анергия (r=-0,44); 2) М-РОК абс. – депрессия (r=0,49); а на Д30: 1) М-РОК % - нарушения мышления (r=0,39); 2) TTr Абс. – параноидное поведение (r=-0,45).

ВЫВОДЫ

1. Пациенты, страдающие шизофренией, отягощённой туберкулезом легких характеризуются высокой степенью социальной дезадаптации, дефицитом абсолютного количества иммунокомпетентных клеточных элементов и преобладанием в структуре психопатологии расстройств негативного спектра.

2. Больные шизофренией, отягощённой туберкулезом легких, обнаруживают резистентность к традиционной психофармакотерапии, которая практически не влияет на состояние иммунитета.
3. При комбинирование антипсихотической терапии с циклофероном к пятнадцатому дню отмечается утяжеление психопатологической симптоматики (усиление двигательного возбуждения и враждебности), на фоне умеренной иммунодепрессии; к тридцатому дню значения иммунологических показателей приближается к исходным, а психическое состояние улучшается, что проявляется более упорядоченным поведением больных в сравнении с базальными условиями.
4. На фоне монотерапии флюпентиксолом наблюдается максимальная редукция степени выраженности психопатологических расстройств, наблюдается повышение двигательной активности, коммуникабельности, улучшения качества самообслуживания пациентов, что сопровождается усилением иммунологической реактивности.
5. Анализ корреляций клинико-иммунологических показателей демонстрирует тенденцию к увеличению взаимовлияния психопатологических проявлений шизофрении и функциональной активности иммунитета в процессе монотерапии флюпентиксолом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом выраженных нарушений иммунитета у больных шизофренией отягощённой туберкулёзом лёгких целесообразно проведение оценки иммунного статуса пациентов при поступлении в фтизиопсихиатрическое отделение.
2. При назначении антипсихотической терапии больным шизофренией отягощённой туберкулёзом лёгких, следует отдавать предпочтение препаратам, сочетающим глобальное антипсихотическое действие с ресоциализирующими и антидифицитарными свойствами.

3. Проведение антипсихотической терапии больным шизофренией отягощённой туберкулёзом лёгких должно проводится под систематическим контролем показателей иммунитета.
4. Использование иммуномодулятора циклоферона в комплексной терапии больных шизофренией отягощённой туберкулёзом лёгких может быть оправдано при условии преобладания признаков гиперфункции иммунной системы и недостаточной эффективности индивидуализированной психофармакотерапии.
5. Учитывая высокий риск по заболеваемости туберкулёзом, длительно страдающие параноидной шизофренией мужчины старших возрастных групп, которые непрерывно находятся на стационарном лечении и имеют выраженные проявления апатоабулического дефекта, нуждаются в дифференцированной психофармакотерапии под контролем иммунного статуса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Lim - лимфоциты
r_{xy} - коэффициент корреляции
абс. - абсолютное значение
Ак - активные РОК
Ауто-РОК - аутороэтеткообразующие клетки
БУ – базальные условия
Е-РОК - Е-розеткообразующие клетки
КИ – композитный индекс
М-РОК - М-розеткообразующие клетки
ПФТ - психофармакотерапия
ТПФТ - традиционная психофармакотерапия
TTr - теофиллин-резистентные Т-клетки
TTs - теофиллин-чувствительные Т-клетки
ФК - флюпентиксол
ЦФ – циклоферон

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Викина И.Л., Федоров Н.В., Федоров Б.А. К вопросу о клинико-иммунологических взаимоотношениях туберкулеза легких и шизофрении (обзор литературы)// Проблемы восстановительной медицины VI межрегиональная конференция. - Воронеж 2003.- С. 54-56.

2. Федоров Н.В., Ширяев О.Ю., Викина И.Л., Гордиенко С.Ю. Теоретическое обоснование применения флюанксола в лечении шизофрении с сопутствующим туберкулезом легких// Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. Сборник научных трудов Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летнему юбилею ГУЗ ВОКПБ, Воронеж 2004.- С. 251-253.
3. Викина И.Л., Гордиенко С.Ю. Федоров Н.В. Анализ динамки клинико-иммунологических показателей у больных шизофренией, отягощенной туберкулезом легких, при назначении флюанксола // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. Сборник научных трудов, Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летнему юбилею ГУЗ ВОКПБ, Воронеж 2004.- С. 91-95.
4. Конопелько Р.Г., Валикова Е.А., Федоров Н.В., Ларских С.В., Махортова И.С. Анализ динамики психопатологических проявлений фармакорезистентных больных шизофренией при назначении флюанксола // Прикладные информационные аспекты медицины Т.8 - № 1-2. Воронеж 2005.- С. 93-99.
5. Федоров Н.В., Ширяев О.Ю., Ларских С.В., Махортова И.С. Анализ клинико-психопатологических проявлений шизофрении коморбидной с туберкулёзом лёгких// **Системный анализ и управление в биомедицинских системах**, т.5,№1, 2006. - с 129-133.
6. Федоров Н.В., Валикова Е.А., Ширяев О.Ю. Анализ эффективности флюанксола и циклоферона при лечении больных шизофренией с проявлениями фармакорезистентности коморбидной с туберкулезом легких// Сборник научных статей «Современное состояние и перспективы развития медицины», Т.2, Воронеж 2006.- С. 88-95.

7. Федоров Н.В., Ширяев О.Ю., Валикова Е.А., Махортова И.С. Повышение эффективности терапии шизофрении коморбидной с туберкулёзом лёгких назначением флюанксола // Сборник научных трудов 8-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии и медицинской психологии», вып.8, 2006.- С. 275-284.
8. Валикова Е.А., Федоров Н.В., Махортова И.С. Влияние флюанксола на позитивные и негативные расстройства у фармакорезистеных больных шизофренией // Сборник научных трудов 8-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии и медицинской психологии», вып.8, 2006.- С. 54-59.
9. Федоров Н.В., Ширяев О.Ю., Резников К.М., Валикова Е.А., Махортова И.С. Сравнительный анализ клинико-иммунологических показателей фармакорезистентных больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких при назначении флюанксола и циклоферона // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья №25, III квартал 2006.- С. 129-137.
10. Федоров Н.В., Резников К.М., Ширяев О.Ю., Валикова Е.А., Махортова И.С. Анализ частотных характеристик показателей гипер- и гипофункции иммунной системы фармакорезистентных больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких при назначении флюанксола и циклоферона// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья №25, III квартал 2006.- С. 142-151.

25

Заказ №523. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Петроруш».
г. Москва, ул. Палиха-2а, тел. 250-92-06
www.postator.ru