

# Математический подход к дифференциальной диагностике злокачественного нейролептического синдрома и фебрильной шизофрении

К.м.н. В.П. ВОЛКОВ

## Mathematical approach to the differential diagnosis of malignant neuroleptic syndrome and febrile schizophrenia

V.P. VOLKOV

Областная клиническая психиатрическая больница №1 им. М.П. Литвинова, Тверь

Изучены архивные материалы Тверской областной психиатрической больницы №1 им. М.П. Литвинова за 1975—2010 гг., касающиеся злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) и фебрильной шизофрении (ФШ). На основании анализа клинических данных выделены 18 наиболее существенных для дифференциальной диагностики указанных заболеваний критериев. Разработана оригинальная дифференциально-диагностическая математическая модель, основанная на применении дискриминантного статистического анализа анамнестических и клинических данных. Приведены примеры практического применения предложенной модели при диагностике ЗНС и ФШ.

**Ключевые слова:** злокачественный нейролептический синдром, фебрильная шизофрения, дифференциальная диагностика, математическая модель.

Archival data of psychiatric hospital N1 in Tver on a malignant neuroleptic syndrome and febrile schizophrenia over the 35 year period (1975—2010) were studied. Based on the analysis of data obtained, the most significant criteria of differential diagnosis of these diseases were determined. The original differential-diagnostic mathematical model was worked out on the basis of discriminative statistical analysis of anamnesis and clinical data. Examples of practical using of this model for testing of specific cases are presented.

**Key words:** malignant neuroleptic syndrome, febrile schizophrenia, differential diagnosis, mathematical model.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является тяжелым осложнением антипсихотической терапии [1—4, 8, 9, 11, 13, 17]. Смертность от ЗНС, по данным литературы, колеблется от 10 до 40% [2, 9, 11, 13]. Успешность лечения ЗНС напрямую зависит от своевременности его диагностики и адекватности проводимых терапевтических мероприятий [2—4, 6, 8, 9, 13].

Клиническая картина ЗНС характеризуется нарушениями в соматической, неврологической и психической сферах [1—5, 7—9, 11, 13, 15], что нашло отражение в диагностических критериях этого синдрома, имеющих в DSM-IV [4, 8, 9]. К ним, в частности, относятся: выраженная мышечная ригидность (в том числе кататонического типа), гипертермия, тахикардия, повышение или нестабильность АД, лейкоцитоз, потливость, дисфагия, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания, мутизм. Обычно первыми появляются различные экстрапирамидные неврологические симптомы [2, 6—9, 12—14, 16, 18, 19], и кататонические расстройства [8, 9, 13, 18]. Кататоническая симптоматика, выраженность которой в процессе развития ЗНС нарастает, вскоре перекрывает экстрапирамидные нарушения, доминируя в психическом статусе больных [7, 8, 12, 13]. Главное из соматических нарушений — лихорадка центрального генеза, отличающаяся

неправильным типом, часто с инверсией температурной кривой (более высокие цифры в утренние часы), имеющая субфебрильный или гиперпиретический характер [1—3, 6, 13].

Диагноз ЗНС ставится методом исключения других заболеваний, которые могут привести к аналогичной клинической картине [2, 4, 8, 13, 15]. Прежде всего это относится к фебрильной (гипертоксической) шизофрении (ФШ) [8, 12, 13, 17]. Дифференциальная диагностика ЗНС и ФШ представляется наиболее сложной в силу значительного сходства их клинических проявлений [3, 10, 12, 13, 16, 17]. Вместе с тем их четкое разграничение имеет важное практическое значение, так как зачастую определяет лечебную тактику [6, 8—10, 13].

Цель настоящей работы состояла в выделении наиболее достоверных диагностических критериев и разработке математической модели дифференциальной диагностики ЗНС и ФШ.

### Материал и методы

Исследование было выполнено с использованием материалов прозекутуры Тверской областной клинической психиатрической больницы №1 им. М.П. Литвинова, от-

носящихся к 1975—2010 гг. Кроме того, были выборочно проанализированы архивные истории болезни, касающиеся благополучно закончившихся фебрильных приступов шизофрении и ЗНС.

В собранном материале оказалось 51 наблюдение: 38 случаев ЗНС и 13 ФШ. Среди больных ЗНС были 14 мужчин и 24 женщины в возрасте от 16 до 70 лет. В группе страдавших ФШ были 5 мужчин и 8 женщин в возрасте 13—30 лет.

Первоначально было выделено 32 анамнестических, клинических и лабораторных признака обоих заболеваний. После статистической обработки из них было отобрано 18 наиболее информативных. Сразу заметим, что все лабораторные показатели для дифференциальной диагностики оказались непригодными (статистически недостоверными).

В исследовании был применен метод дискриминантного статистического анализа. Это позволило с наиболее высокой степенью достоверности оценить значение каждого признака и групп наиболее важных признаков. Математическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы Статистика, версия 6.

## Результаты и обсуждение

По данным патологоанатомического исследования ЗНС диагностирован в 0,49% всех аутопсий за упомянутые выше годы, ФШ — в 0,09%, т.е. ЗНС встречался значительно чаще (почти в 5,5 раз), чем ФШ. Аналогичное состояние отмечали Д.И. Малин и соавт. [7]: по их наблюдениям на 1 больного с ФШ приходится 4 с ЗНС.

Анализ данных литературы, касающихся дифференциальной диагностики ЗНС и ФШ, выявил ряд критериев, которые могут помочь в решении этого вопроса. Многие из этих положений нашли свое подтверждение и в настоящем исследовании. Кроме того, результаты исследования показали, что имеются и такие дифференциально-диагностические признаки, которые в литературе не опи-

саны. Например, «смазанность» начала фебрильного периода у значительной (31,6%) части больных ЗНС. В этих случаях дневная температура была непостоянной — то субфебрильной, то нормальной или с отдельными гиперпиретическими «свечками». Затем в течение 2—3 дней температура могла снижаться до нормы, но в последующем становилась вновь перемежающейся, часто с инверсией температурной кривой. И лишь спустя 5—7, а иногда 10 и более дней лихорадка становилась постоянной.

Как отмечалось выше, было выделено 18 наиболее существенных анамнестических и клинических дифференциально-диагностических критериев (признаков), отличающих проявления ЗНС от ФШ. Они приведены в табл. 1. Частота этих признаков достоверно различается при ЗНС и ФШ на уровне  $p < 0,05$  или  $p < 0,01$ .

В результате проведенного дискриминантного анализа была получена дискриминантная функция (ДФ) с константой (КДФ), равной 1,515, и соответствующем каждому признаку коэффициентом (К). Качество полученной ДФ определено через критерий  $\chi^2$ . Расчеты показали, что уровень достоверности ДФ превышает 95% ( $p < 0,05$ ). Для удобства вычислений и большей наглядности в табл. 1 абсолютные значения указанных математических величин увеличены на порядок (умножены на 10) и округлены до сотых долей.

Условно количественные значения изучаемых признаков считались равными 1 (единице), если данный признак выявлялся при обследовании больного, и равными -1 (минус единице), если этот признак отсутствовал. При дефиците нужной информации значение признака принималось равным 0 (нулю).

Для получения оценочного балла (ОБ) каждого параметра его условное количественное значение (1, -1 или 0) умножалось на соответствующий ему коэффициент, рассчитанный с помощью дискриминантного анализа. При этом абсолютная величина коэффициента оставалась той же, но мог измениться знак при умножении на -1, если признак отсутствовал, или результат равнялся 0, если определение признака не проводилось.

Таблица 1. Частота дифференциально-диагностических признаков ЗНС и ФШ и исходные коэффициенты канонической дискриминантной функции (сигма-ограниченная параметризация)

№	Признак	Частота, %		p	К
		ЗНС	ФШ		
1	Возраст более 30 лет	44,74	0,00	<0,01	-2,19
2	Длительность болезни более 10 лет	34,38	0,00	<0,01	6,14
3	Число госпитализаций более 5	40,63	0,00	<0,01	-2,85
4	Дофебрильный период более 8 суток	81,58	0,00	<0,01	-8,81
5	Начало приступа с экстрапирамидной ригидности	72,22	0,00	<0,01	-1,85
6	Побочное действие антипсихотиков в анамнезе	60,71	7,69	<0,01	1,43
7	«Смазанность» начала фебрильного периода	31,58	0,00	<0,01	-3,75
8	Нарушения мочеиспускания	16,22	0,00	<0,01	0,55
9	Бледность кожи	47,22	15,38	<0,05	-0,13
10	Тремор	35,14	7,69	<0,05	0,92
11	Нарушения глотания	21,62	0,00	<0,01	-4,70
12	Амимия	56,76	15,38	<0,01	-1,87
13	Мышечный гипертонус	97,30	46,15	<0,01	-4,51
14	Скованность	86,49	0,00	<0,01	-14,20
15	Заторможенность	89,19	46,15	<0,01	-5,30
16	Смазанность речи	52,94	0,00	<0,01	3,64
17	Сальность лица	60,53	15,38	<0,01	-3,10
18	Нейролепсия	40,54	0,00	<0,01	0,53

В результате сложения ОБ всех параметров, а также так называемого свободного члена, равного для данного исследования 9,11, получалась некая итоговая сумма (ИС). Таким образом, процесс вычисления определялся формулой:

$$ИС = -2,19 \times \text{признак}1 + 6,14 \times \text{признак}2 + \dots + 0,53 \times \text{признак}18 + 9,11.$$

Если величина ИС превышала значение КДФ (15,15), то пациент причислялся к группе больных ФШ. Если ИС была меньше, чем величина КДФ, имел место ЗНС. Схематично указанную зависимость можно выразить следующей формулой:

$$ЗНС < КДФ > ИС > КДФ \rightarrow ФШ.$$

Анализ исходных данных с помощью полученной модели показал, что точность ДФ для обоих заболеваний (ЗНС и ФШ) составляет 100%. Следовательно, данная модель может успешно использоваться в дальнейшем.

В качестве практического примера математического подхода при проведении дифференциального диагноза ЗНС и ФШ приводим 2 собственных наблюдения.

*Наблюдение 1.* Больная В., 23 года, поступила в Областную клиническую психиатрическую больницу им. М.П. Литвинова №1 06.12.85.

Из анамнеза известно, что в детстве росла и развивалась нормально. Наследственность психопатологически не отягощена. В школе с 8 лет, училась удовлетворительно. Окончила 8 классов и торгово-кулинарное училище, работала кондитером. В 1982 г. вышла замуж, но в этом же году развелась после выкидыша. Через 2 года вновь вышла замуж, имела нормально протекавшую беременность и 18.08.85 срочные роды без осложнений. Сразу же после этого стала испытывать необъяснимую тревогу, ухудшился сон, пропал аппетит. Муж из роддома не встретил (был пьян). Очень переживала этот инцидент, после чего пропало молоко. Уехала от мужа к матери. Вскоре была госпитализирована с ребенком в детское отделение Центральной республиканской больницы по поводу молочницы. В это время впала в глубокую депрессию. После осмотра психиатра направлена в упомянутую выше психиатрическую больницу, где лечилась с 05.09 по 08.10.85 с диагнозом: «Послеродовой психоз, депрессивно-параноидный синдром». Выписана в удовлетворительном состоянии.

После выписки почти сразу же наступило ухудшение психического состояния и больная была вновь стационарирована в областную клиническую психиатрическую больницу №1, где находилась с 16.10 по 25.11.85 с тем же диагнозом. После лечения лепонексом, мепробаматом, эглонилом и френолоном была выписана с клиническим улучшением. Однако дома развился аффективно-бредовой синдром, появилась гебефрено-кататоническая симптоматика, что послужило поводом к третьей по счету, госпитализации. На этом этапе был поставлен диагноз: «Шизофрения, параноидная форма с кататонно-гебефреническими включениями».

Психическое состояние при поступлении: дурашлива, подвижна, неадекватно громко смеется, не объясняя причин смеха; периодически вяла, бездеятельна, аспонтанна, беззвучно плачет; моторная расторможенность чередуется с застыванием в одной позе. Данных за грубую органическую патологию ЦНС выявлено не было, соматических нарушений также выявлено не было.

Больной был назначен мажептил до 10 мг 3 раза в день, аминазин до 75 мг в сутки, а также симптоматиче-

ские средства. В процессе лечения состояние улучшилось — упорядочилось поведение, исчезла дурашливость, стала принимать участие в работе в условиях лечебно-трудовых мастерских. Состояние вновь изменилось в феврале 1986 г.: появились скованность, невнятная скандированная речь, затем развился субступор.

С 18.04.86 отмечалось повышение температуры до 37,8—39,8 °С, которая держалась на фебрильном уровне до 01.05, затем до 23.05 лихорадка носила субфебрильный характер, а далее температура тела не опускалась ниже 38 °С, достигая в отдельные дни гиперпиретических значений с частой инверсией температурной кривой. С начала фебрильного периода больная находилась в ступоре: лицо амимичное, сальное, общий мышечный гипертонус по экстрапирамидному типу, тремор конечностей, гипергидроз, активный негативизм.

В этом периоде у больной на пятках и крестце появились пузыри с серозно-геморрагическим содержимым, что послужило основанием сделать дерматологу 21.04 следующее заключение: «Токсикодермия, буллезная форма». При консультировании больной терапевтом, инфекционистом и неврологом соответствующей патологии выявлено не было.

Заключение консилиума психиатров от 23.04: «Шизофрения, непрерывно-прогредиентное течение, с нейролептическими осложнениями, но возможна гипертоническая шизофрения».

Нейролептики были отменены с 18.04.

В последующем описанные расстройства у больной усилились: стали более выраженными явления гипертонуса мышц шеи и верхних конечностей, явления «восковой гибкости»; появились четко выраженные симптомы «зубчатого колеса» и «нейролептического замка», нарушения глотания. При повторном консилиуме специалистов 23.05 был определен диагноз «Фебрильный приступ шизофрении».

В дальнейшем больная получала интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения психиатрической больницы, а затем Областной клинической больницы, где помимо основной терапии проводились сеансы гемосорбции и гемотрансфузии.

Однако проводимое лечение не дало эффекта, и 18.06.86 на высоте гипертермии, когда температура тела достигла 40,7 °С наступил летальный исход.

При патологоанатомическом исследовании констатировано полнокровие и отек головного мозга, умеренные дистрофические изменения паренхиматозных органов. По данным микроскопии мозговой ткани была диагностирована токсико-дистрофическая энцефалопатия.

Обобщая приведенные данные, можно отметить, что пациентка молодого возраста без психопатологически отягощенной наследственности за 3 года до болезни перенесла психотравму (выкидыш, развод с первым мужем). Психическое заболевание развилось остро после нормальных родов и достаточно обоснованно было расценено как послеродовой психоз, но в дальнейшем состояние пациентки стало утяжеляться и течение болезни в целом оказалось торпидным: менее чем за год больная трижды лечилась стационарно без особого эффекта. При последней госпитализации был поставлен диагноз «Шизофрения» и проводилась антипсихотическая терапия мажептилом и аминазином в сравнительно небольшой дозировке. Через 2 мес от начала лечения после некоторого улучшения пси-

Таблица 2. Примеры практического применения математической модели дифференциальной диагностики ЗНС и ФШ (исходные данные и результаты вычислений)

№	Признак	К	Наблюдение 1		Наблюдение 2	
			наличие признака	ОБ	наличие признака	ОБ
1	Возраст старше 30 лет	-2,19	-1	2,19	-1	2,19
2	Длительность болезни более 10 лет	6,14	-1	-6,14	-1	-6,14
3	Число госпитализаций более 5	-2,85	-1	2,85	-1	2,85
4	Дофебрильный период более 8 сут	-8,81	1	-8,81	-1	8,81
5	Начало приступа с экстрапирамидной ригидности	-1,85	1	-1,85	-1	1,85
6	Побочное действие антипсихотиков в анамнезе	1,43	-1	-1,43	0	0
7	«Смазанность» начала фебрильного периода	-3,75	-1	-3,75	-1	3,75
8	Нарушения мочеиспускания	0,55	-1	-0,55	-1	-0,55
9	Бледность кожи	-0,13	-1	0,13	1	-0,13
10	Тремор	0,92	1	0,92	-1	-0,92
11	Нарушения глотания	-4,70	1	-4,70	-1	4,70
12	Амимия	-1,87	1	-1,87	1	-1,87
13	Мышечный гипертонус	-4,51	1	-4,51	1	-4,51
14	Скованность	-14,20	1	-14,20	-1	14,20
15	Заторможенность	-5,30	-1	5,30	-1	5,30
16	Смазанность речи	3,64	1	3,64	-1	-3,64
17	Сальность лица	-3,10	1	-3,10	-1	3,10
18	Нейролепсия	0,53	1	0,53	-1	-0,53
	Свободный член			9,11		9,11
	Итоговая сумма			-18,74		37,57

хического состояния вновь развилось обострение заболевания с появлением выраженной кататонической симптоматики. Нейролептическая терапия продолжалась еще более 2 мес, пока не появилась лихорадка и новая волна обострения, а также явления токсикодермии. Большинство специалистов рассматривали наблюдаемую патологию как ЗНС, однако затем диагноз был изменен на «фебрильный приступ шизофрении». Обратим внимание на то, что диагноз не был точно отнесен к ЗНС или ФШ, что говорит о трудности дифференциальной диагностики этих заболеваний в данном случае.

Попробуем применить предложенную нами математическую дифференциально-диагностическую модель. Исходные данные для анализа и результаты вычислений отражены в табл. 2. Сравниваем полученную величину ИС (-18,74) со значением КДФ (15,15). Так как ИС меньше КДФ, следует считать, что больная страдала ЗНС, а не ФШ.

*Наблюдение 2.* Больная П., 30 лет, поступила в Областную клиническую психиатрическую больницу №1 им. М.П. Литвинова 22.03.80.

Наследственность здоровая. В детстве развитие нормальное. В школу пошла с 7 лет, училась хорошо, окончила 11 классов и затем медицинское училище. Работала по специальности. По характеру была замкну-

той. В 1974 г. вышла замуж, имела троих детей (последнему ребенку 3 мес). Муж был осужден, находился в заключении.

В 1976 г. отмечался эпизод неадекватного поведения («заговаривалась»), но состояние больной нормализовалось без лечения. В конце февраля 1980 г. пациентка стала агрессивной, негативистичной, отказывалась от еды. С 28.02 по 18.03.80 г. лечилась в психоневрологическом отделении Центральной районной больницы. Через 4 дня после выписки вновь стала агрессивной, появились психомоторное возбуждение, отказ от приема пищи, мутизм; перестала спать. В связи с этим была направлена на госпитализацию в психиатрическую больницу №1.

При поступлении мутична, застывает в разных позах, то улыбается, то тревожна. С 26.03 лежала неподвижно в одной позе, не ела, отмечены выраженный мутизм, негативизм, гипертонус мышц; температура поднимается до 38,8 °С.

В последующие дни лихорадка 38,0—38,8 °С. Больная в ступоре, мышечный тонус повышен по пластическому типу, явления каталепсии.

Больной были назначены аминазин внутримышечно до 50 мг в сутки, а с 27.03 — по 100 мг 3 раза в день; тизерцин 50 мг на ночь; инфузионная терапия, мочегонные средства, преднизолон, амидопирин.

Осмотрена терапевтом, неврологом, гинекологом (дважды), а также сосудистым хирургом. Последний 28.03 диагностировал острый левосторонний илеофemorальный тромбоз. Другой соматической патологии специалистами выявлено не было. В тот же день, 28.03, во время повторного осмотра гинекологом произошла смертельная тромбоэмболия легочной артерии. При патологоанатомическом исследовании были выявлены отек и полнокровие головного мозга, а также подтверждена тромбоэмболия легочной артерии.

Из приведенной истории болезни видно, что первое проявление психического заболевания обнаружилось у больной в 28-летнем возрасте. В дальнейшем через 3 мес после третьих родов в условиях стрессовой ситуации бытового характера развился психоз, картина которого практически не менялась под влиянием лечения. Последние дни заболевания протекали с выраженной кататонической симптоматикой и гипертермией. Острая смерть больной, обусловленная тромбоэмболией легочной артерии, не позволила клиницистам аргументированно высказаться в пользу фебрильного приступа шизофрении.

Если применить нашу математическую модель (см. табл. 2), то в результате вычислений ИС (37,57) и значения КДФ (15,15); заболевание можно расценивать как ФШ.

Приведенные примеры показывают эффективность разработанной математической модели дифференциальной диагностики ЗНС и ФШ. Следует, однако отметить, что с чисто математической точки зрения для использованного в нашем исследовании набора факторов (признаков) число наблюдений все же достаточно мало, поэтому применять предложенную модель на практике следует с известной осторожностью. В настоящее время необходимо накапливать клинический материал для более уверенной математической оценки дифференциально-диагностических критериев ЗНС и ФШ. Тем не менее указанная модель заслуживает определенно внимания, так как предоставляет клиницистам дополнительные объективные возможности при решении подчас нелегкой проблемы дифференциальной диагностики ЗНС и ФШ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Райский В.А., Цыганков Б.Д. Клиника и течение злокачественного нейролептического синдрома (острой фебрильной нейролептической энцефалопатии). Журн невропатол и психиатр 1987; 87: 9: 1391—1396.
2. Виленский Б.С. Злокачественный нейролептический синдром. Неврол журн 2003; 8: 4: 4—6.
3. Голубев В.Л. Нейролептические синдромы. Неврол журн 2000; 5: 4: 4—8.
4. Guerra P. Тактика ведения злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). — [www.pavelsmirnoff.narod.ru/nms.htm](http://www.pavelsmirnoff.narod.ru/nms.htm)
5. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Руководство. Пер. с англ. М 2008; 192.
6. Захарова Н.М., Кекелидзе З.И. Кататонический синдром при критических состояниях у больных шизофренией. Медицина неотложных состояний 2006; 6: 7: <http://urgent.mif-ua.com>
7. Малин Д.П., Цыганков Б.Д. Злокачественный нейролептический синдром и факторы, влияющие на его течение. В кн.: Неотложные состояния в психиатрии. М 1989; 107—112.
8. Малин Д.И., Козырев В.Н., Недува А.А., Равилов Р.С. Злокачественный нейролептический синдром: критерии диагностики и принципы терапии. Соц и клинич психиатр 1997; 7: 1: 76—80.
9. Малин Д.И., Козырев В.Н., Равилов Р.С., Спивак Б. Злокачественный нейролептический синдром (эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, патогенез, терапия). Психиатр и психофарм 2000; 2: 5: [www.ronl.ru/zabolevaniya/12123.htm](http://www.ronl.ru/zabolevaniya/12123.htm)
10. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения. М 1982; 128.
11. Федорова Н.В., Ветихина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов. Учебно-методическое пособие. М 2006; <http://www.neuroleptic.ru>
12. Цыганков Б.Д. Клинико-психопатологическая дифференциация фебрильных приступов шизофрении. В кн.: Неотложные состояния в психиатрии. М 1989; 129—136.
13. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. М: Медицина 1997; 232.
14. Aizenberg G., Shaber A., Munitz H. The aftercare of the patient with the neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatr 1985; 146: 317—318.
15. Buckley P.F., Adityanjee, Sajatovic M. Neuroleptic malignant syndrome. In: Textbook of Neuromuscular Disorders. Ed Y. Bashir et al. Philadelphia 2001.
16. Castillo E., Rubin R.T., Holsboer-Trachsler E. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatr 1989; 146: 324—328.
17. Delay J., Demker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes. In: Handbook of clinical neurology. New York 1968; 6: 248—266.
18. Rajagopal S. Catatonia. Advances in Psychiatric Treatment 2007; 13: 51—59.
19. Woggon B. Schwierigkeiten bei der Neuroleptikalbehandlung schizophrener Patienten. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 1985; 136: 1: 55—59.