

Толстикова А.Ю.

*Кафедра психиатрии, наркологии и неврологии
НУО Казахстанско-Российский медицинский университет*

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С РАССТРОЙСТВАМИ АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА

Резюме: В работе представлен анализ функционирования иммунной системы при расстройствах аффективного спектра в психиатрической практике. Показана возможность комплексного лечения депрессивных расстройств различного генеза в связи с особенностями цитокинового статуса у данной группы пациентов.

Ключевые слова: иммунитет, аффективные расстройства, цитокины, нейромедиаторы.

Введение. При расстройствах аффективного спектра исследования иммунологического профиля проводились не столь широко и масштабно, и соответствующая гипотеза об их участии в развитии аффективной патологии появилась в последнее десятилетие. Основная роль отводится взаимодействию инсулина, цитокинов (белков острой фазы воспаления, интерлейкинов, интерферонов) и опиоидных пептидов с последующим их влиянием на энергетический метаболизм в мозге и на нейротрансмиссию. Однако эта гипотеза требует подтверждения и уточнения [1].

В ряде исследований установлено, что при депрессивных расстройствах значительно снижаются показатели клеточного иммунитета по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Авторы этих работ высказали предположение, что обнаруженные иммунные сдвиги могут отражать такие нарушения иммунного статуса, которые определяют более частое возникновение у больных с депрессией разнообразных заболеваний, связанных с нарушением функции иммунной системы (онкологические заболевания, инфекционные болезни). В последующих публикациях эти данные не подтвердились. Одновременно с этим были получены результаты, свидетельствующие о наличии при депрессии признаков активации иммунной системы: умеренного лейкоцитоза, нейтрофилии и моноцитоза [2].

При изучении числа Т-лимфоцитов (и их подклассов) и В-лимфоцитов было обнаружено, что у больных с депрессией увеличиваются пропорция и абсолютное число Т-лимфоцитов-хелперов, уменьшается число Т-лимфоцитов-супрессоров и соответственно увеличивается показатель соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры по сравнению с таковым у здоровых людей. При этом изменение упомянутых параметров наиболее выражено у лиц, резистентных к проводимой терапии антидепрессантами: изученные показатели отличались от таковых не только у здоровых, но и у больных депрессией, адекватно реагирующих на проводимую терапию [3]. При изучении пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митогены у больных депрессией были получены противоположные результаты, так как в половине работ было установлено снижение функциональных способностей клеток у больных по сравнению с таковыми у здоровых. А в другой половине аналогичных различий обнаружено не было. Было показано, что активность и число естественных киллеров при депрессии значительно снижены.

Исследования иммунологических показателей при аффективных нарушениях включали изучение роли в их генезе генетических факторов. Для этой цели брали показатели системы HLA. Полученные при изучении биполярного аффективного расстройства данные оказались весьма неопределенными, и четко выявляемой ассоциации каких-либо антигенов HLA-системы с этим заболеванием или с одним из его вариантов установлено не было. Возможно, ассоциации антигенов HLA-системы с биполярным аффективным расстройством опосредованы некоторыми этническими факторами, которые обычно не учитываются [4].

При анализе медиаторных изменений при аффективных расстройствах очевидна вовлеченность цитокинов в патогенез депрессии, что учитывается многими современными авторами. Предполагается, что гиперсекреция IL-6 является одним из ведущих механизмов в развитии депрессии. Повышенные уровни IL-6 и IL-6R в плазме крови наблюдаются у пациентов, страдающих депрессией, однако при этом также выявлялись и другие признаки активации иммунной системы - появление белков острой фазы, которые стимулируются IL-6. Важно подчеркнуть, что в этих случаях наблюдается синхронное повышение уровня IL-6 и s IL-6R, а этот комплекс потенцирует действие IL-6 через сигнал-передающий белок. IL-6 влияет на метаболизм серотонина, уменьшая его концентрацию, а также активирует HPA ось и вызывает увеличение концентрации кортизола в плазме крови [5].

При исследовании эндогенных аффективных расстройств следует принять во внимание, что стресс может являться пусковым фактором для их развития. В связи с этим существует гипотеза стресс-обусловленного развития эндогенного процесса, который меняет функции сети цитокинов [6].

Данные о повышении активности гипоталамо-гипофизарной системы под воздействием цитокинов согласуются с показателями повышения нейроэндокринной активности в связи с депрессивными расстройствами. С учетом того, что провоспалительные цитокины вызывают усиление высвобождения моноаминов, считается, что при депрессии активность процессов с участием моноаминов снижена. Необходимо принять во внимание, что большинство исследований эффектов

цитокинов в ЦНС было основано на оценке результатов краткосрочного введения цитокинов и на настоящий момент данных о их длительном применении недостаточно [7].

Данный факт представляется очень важным, так как активация иммунной системы при бактериальной или вирусной инфекции, при цитокиновой терапии вызывает продолжительные и устойчивые изменения цитокинового профиля. Поэтому для моделирования изменений, происходящих при депрессии, необходимо определять активность моноаминовых процессов при длительном воздействии цитокинов.

Как и при тревожных, депрессивных и смешанных расстройствах, при длительном введении IL-1 бета системно или в желудочки головного мозга отмечалось стойкое повышение активности НРА-оси. При длительном применении IL-1 бета отмечают изменения профиля кортикотропин-высвобождающего фактора (CRF), изменения экспрессии рецепторов CRF и гена проопиомеланокортина, повышение секреции АКТГ, бета-эндорфина и кортикостерона. Показано также, что длительное внутривенное введение IL-1 бета увеличивает экспрессию c-fos не только в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, но также и в центральной части миндалевидного тела [8].

Важным является наблюдение, что у животных, которым вводился IL-1 бета, позже отмечается усиление нейроэндокринных изменений при воздействии психогенных факторов. Такая сенсбилизация, вероятно, может повышать риск аффективных нарушений и психической дезадаптации при последующих стрессовых воздействиях [9].

Материалы и методы исследования. Выборка материала проводилась на базе Алматинского городского центра психического здоровья (АГЦПЗ, г. Алматы) и городского научного центра медико-социальных проблем наркомании (ГНЦМСПН, г. Алматы). Всего обследовано 42 пациента с депрессивными расстройствами различного генеза, из них мужчин – 31 и женщин – 11. Диспропорция по гендерному признаку отражала контингент пациентов на момент обследования. Возраст обследованных лиц составил от 19 до 60 лет, средний возраст: $45,58 \pm 5,28$ и $34,11 \pm 4,38$, соответственно.

Критериями отбора пациентов являлись: депрессивные расстройства различного генеза (психотравма, интоксикационное поражение головного мозга, травматическое поражение головного мозга в рамках рубрик МКБ – 10 (Международная классификация болезней 10 пересмотра) [10].

По нозологической принадлежности по МКБ-10 основную группу исследования составили пациенты с диагнозами: «Расстройства адаптации, смешанная и тревожная депрессивная реакция» (F.43.22); 2) пациенты с диагнозом «Другие уточненные психические расстройства вследствие повреждения и дисфункции головного мозга и физической болезни» (F.06.8); 3) пациенты с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства в результате сочетанного употребления наркотиков и использования других психоактивных веществ (F. 19.21). Группу сравнения сформировали «условно здоровые» пациенты.

Общая характеристика методов исследования. В качестве основных методов исследования были выбраны: клинико-психопатологический, экспериментально-психологический, иммунологический, статистический.

Для объективизации клинических данных и для определения степени выраженности депрессивного состояния были использованы следующие шкалы: шкала депрессии Гамильтона (HDRS); госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); собственная шкала оценки выраженности депрессии (Толстикова А.Ю.). Иммунологический метод основывался на исследовании в динамике цитокинового статуса 42 пациентов с депрессивными расстройствами различного генеза.

Статистический метод исследования включал в себя стратифицированный анализ количественных закономерностей с использованием программы «AGStat» и оценку достоверности параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Фишера) различий. Кроме того, определялись коэффициент корреляции Пирсона (корреляция смешанного момента) и коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

Согласно дизайну обследования сформировалось три группы пациентов: 1 группа определяла взаимосвязь иммунологических показателей с клинико-психопатологическими проявлениями депрессивных расстройств без использования иммуномодулятора; 2 группа обследуемых определяла взаимосвязь иммунологических показателей с клинико-психопатологическими проявлениями депрессивных расстройств, но с использованием иммуномодулятора (полиоксидоний). Исследование проводилось строго с согласия пациентов, о чем делалась запись в медицинской документации. Пациентам было разъяснено, что вводимый препарат является иммуномодулятором и дополняет другие лечебные манипуляции. Контрольную, 3 группу обследуемых составили «условно здоровые лица».

По особенностям клинико-психопатологической структуры депрессивных расстройств выделено 3 основных их варианта: тревожно-депрессивный синдром, апато-динамический синдром, сенестопихондрический синдром. Выделение типов расстройств было сформировано с учетом преобладания психопатологической симптоматики.

Астено-депрессивный тип изменений эмоциональной сферы характеризовался комплексом расстройств астенического круга. Этим пациентам были свойственны повышенная утомляемость,

сниженный фон настроения, гиперэстезия, симптом раздражительной слабости, нарастающая аффективная лабильность, агрипнические расстройства. Эмоциональные реакции оставались адекватными внешнему раздражителю. Волевая сфера грубо не страдала. Среди ярких симптомов данного спектра аффективных расстройств отмечалась легкая возбудимость, тревожность, относительно нерезко выраженная эмоциональная лабильность. Моторный и идеаторный компоненты депрессии присутствовали и были выражены в достаточной степени. Прогрессиентность заболевания также влияла на скорость формирования расстройств эмоциональной сферы.

Следующий тип изменений эмоционального реагирования-ипохондрический. На фоне достаточно актуализированных по интенсивности тревоги и тоски присутствовала значительная фиксация на соматических ощущениях. Выраженность ипохондрических идей, как правило, ограничивались особой озабоченностью своим здоровьем, фиксацией на сомато-вегетативных, депрессивных проявлениях. Идеи виновности были нерезко выражены. Идеи малоценности чаще всего касались семейных взаимоотношений, ощущения «собственной несостоятельности и малоценности». В высказываниях пациентов звучали опасения за свою жизнь, страх смерти. Интонации часто носили жалобный характер. Почти всегда больным была свойственна капризность. Для них, наряду с повышенной ранимостью, была характерна абсолютная непереносимость малейшего физического и душевного дискомфорта. Усиливались симптомы, свойственные астено-депрессивному типу – гиперэстезия, эмоциональная неустойчивость, непереносимость эмоциональных перегрузок. Внешние раздражители могли провоцировать неадекватно сильную реакцию в форме обиды, тревоги. Легкость возникновения сверхценных образований в отношении своего здоровья, отрывочных идей отношения была характерна для данного этапа личностной сферы. Характерными являлись длительные агрипнические проявления.

Параллельно с ипохондрическим типом реагирования получает развитие третий вариант эмоциональных изменений личности – астено-дисфорический. Проявления данного синдрома характеризовались наличием, в первую очередь, депрессивных черт в сочетании с повышенной возбудимостью, легкостью возникновения агрессивных реакций. Отмечено проявление повышенной брутальности, торпидности аффективной сферы. Этим пациентам была свойственна легкость возникновения идей отношения, повышенная обидчивость, агрессивность, делающая их часто «трудновыносимыми» для родных и близких. Дисфорические реакции на фоне сниженного аффекта характеризовались пароксизмальностью, брутальностью. Вместе с тем мы констатировали у этой категории больных наличие астенических, ипохондрических черт, что создавало причудливую смесь симптоматики. Выделяя астено-дисфорический вариант изменений в эмоциональной сфере больных, мы исходили из наличия стойких астено-дисфорических расстройств, пронизывающих всю структуру личности и определяющих уровень психо-эмоционального реагирования этой личности.

В качестве иммуностропного средства применялся синтетический иммуномодулятор нового поколения полиоксидоний (НПО «Петровакс Фарм», Россия), который явился препаратом первого выбора в связи с его выраженными мембраностабилизирующими и иммуномодулирующими свойствами. Препарат вводился внутримышечно по 6 мг через день, всего 5 инъекций. Параметры цитокинового статуса изучались до и после проведения терапевтических мероприятий. Концентрации γ -интерферона (ИФН), интерлейкина (Ил) Ил-1 β , Ил-2, Ил-10, Ил-4, Ил-6 в крови определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор Бест», Россия. Контрольную группу составили 30 «условно здоровых» доноров.

Уровень цитокинов у 30 обследованных здоровых лиц составил для Ил-1 β – $1,6 \pm 0,22$ пг/мл, γ -ИНФ – $2,22 \pm 0,27$ пг/мл, Ил-2 – $2,21 \pm 0,21$ пг/мл, Ил-4 – $1,28 \pm 0,23$ пг/мл, Ил-10 – $2,21 \pm 0,21$ пг/мл и Ил-6 – $2,42 \pm 0,22$ пг/мл.

Снижение уровня Ил-1 β по сравнению со значениями в норме до $0,42 \pm 0,09$ пг/мл и $0,29 \pm 0,05$ пг/мл выявлено у 80,0% и 77,42% больных депрессивными расстройствами. Анализ результатов по группам продемонстрировал в целом снижение значений Ил-1 β у обследованных больных способствовал снижению показателей других провоспалительных цитокинов, поскольку являлся наиболее эффективным прямым механизмом регуляции. У 86,67-88,37% и 95,35-100% больных 1 и 2 групп отмечалось подавление секреции γ -ИНФ до $0,17 \pm 0,05$ пг/мл и $0,18 \pm 0,08$ пг/мл и Ил-2 до $0,51 \pm 0,08$ пг/мл и $0,43 \pm 0,06$ пг/мл соответственно. Низкие концентрации γ -ИНФ ($0,17 \pm 0,06$ пг/мл и $0,43 \pm 0,13$ пг/мл) и Ил-2 ($0,67 \pm 0,18$ пг/мл и $1,12 \pm 0,21$ пг/мл) отмечались с высокой частотой (92,5% и 93,55%), у больных депрессивными расстройствами. Гиперсекреция регуляторных противовоспалительных цитокинов демонстрировалась результатами и при депрессии в 90,0-92,5% случаев для Ил-4 и в 92,5-100,0%, для Ил-10 до $11,84 \pm 1,36$ - $12,0 \pm 90,81$ пг/мл. Зарегистрированные в 5,0 % случаев низкие уровни Ил-4 ($0,57 \pm 1,08$ пг/мл) не отразились на результатах в целом в группах. Противовоспалительные цитокины при депрессии выявлялись в высоких концентрациях. У обследованных больных иммунорегуляторный механизм повреждения характеризовался дисбалансом секреции про- и противовоспалительных цитокинов. В результате повышение уровня цитокина Ил-6, выявленное у 79,07% и 73,33% больных депрессией 1, 2 групп. Данный цитокин по своим биологическим эффектам является типичным провоспалительным. Учитывая медленную динамику накопления Ил-6, повышение его концентраций, можно обозначить его как маркер хронического течения патологического процесса ($p < 0,01$). Снижение концентраций Ил-6, по сравнению со значениями в норме, наблюдаемое у 20,93% и 26,67% больных до $0,63 \pm 0,36$ пг/мл и $0,45 \pm 0,2$ пг/мл у больных 1, 2 групп, свидетельствует об ограничении

Т-хелпер-2-зависимого механизма иммунного ответа в соответствии с потребностями текущего гомеостаза. Таким образом, иммунопатогенез у больных депрессивными расстройствами, характеризовался снижением параметров иммунореактивности, опосредованных Ил-1 β и поляризацией иммунорегуляторных параметров в сторону Т-хелперов 2 типа, ответственных за выработку противовоспалительных цитокинов.

Однотипность иммунопатологических механизмов, высокая степень и частота изменений показателей цитокинового профиля при депрессивных расстройствах позволяют рекомендовать метод иммунокорректирующих мероприятий в комплексной терапии нарушений аффективного спектра.

С целью определения прогностической значимости параметров цитокинового профиля проведен корреляционный анализ между показателями шкалы депрессии и цитокинами. Наиболее значимая связь выявлена по показателям Ил-4 и Ил-10, что позволило обозначить их в качестве прогностических критериев эффективности терапии при изучаемых формах психических расстройств.

Таким образом, у больных с депрессивными расстройствами различного генеза выявлены иммунодефицитные состояния, характеризующиеся снижением иммунореактивности и дисбалансом иммунорегуляторных цитокиновых механизмов, что указывает на необходимость включения иммунокорректирующей терапии в комплекс терапевтических мероприятий с целью устранения иммунорегуляторного дисбаланса. Применение иммуномодулятора полиоксидоний позволяет достигнуть более выраженного терапевтического эффекта по восстановлению иммунного гомеостаза, что дает возможность применения иммунотропной терапии в комплексных психотерапевтических, биологических и лечебно-профилактических мероприятиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Гурович И. Я. К пониманию биомаркеров психических расстройств./ И. Я. Гурович, М. Г. Узбеков. // Социальная и клиническая психиатрия. - 2015. - Т.25, № 3. - С. 80-83.
- 2 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. - 5th ed.). - Arlington, VA: American Psychiatric Publ., 2013. - 433 p.
- 3 Bernstein, J. G. Induction of obesity by psychotropic drugs. / J. G. Bernstein// Ann. NY Acad. Sci. - 1987. - Vol. 499. - P.203-221.
- 4 Braff, L. The neuropsychiatric translational revolution: still very early and still very challenging / L. Braff, D. L. Braff // JAMA Psychiatry. - 2013. - Vol. 70 (8). - P. 777-779.
- 5 Calkin, C. V. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders / C. V. Calkin, D. M. Gardner, T. Ransom // Ann. Med. - 2013. - Vol. 45. - P. 171-181.
- 6 Carpenter, W. Serotonin-dopamin antagonists and treatment if negative symptoms / W. Carpenter // J. Clin. Psychopharm. - 1995. - Vol. 15 (№ 1, Suppl. 1). - P.30-35.
- 7 Chesney, E. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review / E. Chesney, G. M. Goodwin, S. Fazel // World Psychiatry. - 2014. - Vol. 13. - P. 153-160.
- 8 Crump, C. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study / C. Crump, K. Sundquist, M. A. Winkleby et al. // JAMA Psychiatry. - 2013. - Vol. 70. - P. 931-939.
- 9 De Hert, M. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care / M. de Hert, C. U. Correll, J. Bobes et al. // World Psychiatry. - 2011. - Vol. 10. - P. 52-77.
- 10 Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Всемирная Организация Здравоохранения : пер. на русск. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. - СПб. : АДИС, 1994. - 303 с.

SPISOK LITERATURY

- 1 Gurovich I. YA. K ponimaniyu biomarkerov psicheskikh rasstrojstv./ I. YA. Gurovich, M. G. Uzbekov. // Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. - 2015. - T.25, № 3. - P. 80-83.
- 2 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. - 5th ed.). - Arlington, VA: American Psychiatric Publ., 2013. - 433 p.
- 3 Bernstein, J. G. Induction of obesity by psychotropic drugs. / J. G. Bernstein// Ann. NY Acad. Sci. - 1987. - Vol. 499. - P.203-221.
- 4 Braff, L. The neuropsychiatric translational revolution: still very early and still very challenging / L. Braff, D. L. Braff // JAMA Psychiatry. - 2013. - Vol. 70 (8). - P. 777-779.
- 5 Calkin, C. V. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders / C. V. Calkin, D. M. Gardner, T. Ransom // Ann. Med. - 2013. - Vol. 45. - P. 171-181.
- 6 Carpenter, W. Serotonin-dopamin antagonists and treatment if negative symptoms / W. Carpenter // J. Clin. Psychopharm. - 1995. - Vol. 15 (№ 1, Suppl. 1). - P.30-35.
- 7 Chesney, E. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review / E. Chesney, G. M. Goodwin, S. Fazel // World Psychiatry. - 2014. - Vol. 13. - P. 153-160.
- 8 Crump, C. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study / C. Crump, K. Sundquist, M. A. Winkleby et al. // JAMA Psychiatry. - 2013. - Vol. 70. - P. 931-939.
- 9 De Hert, M. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care / M. de Hert, C. U. Correll, J. Bobes et al. // World Psychiatry. - 2011. - Vol. 10. - P. 52-77.

10 Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej (10 peresmotr). Klassifikaciya psihicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike / Vsemirnaya Organizaciya Zdravoohraneniya: per. na russk. yaz. pod red. YU. L. Nullera, S. YU. Cirкина. – SPb. : ADIS, 1994. – 303 p.

Tolstikova Aida Julianovna

FEATURES OF FUNCTIONING OF IMMUNE SYSTEM AT PERSONS
WITH DISORDERS OF HIGHLY EMOTIONAL SPECTRUM

Resume: The analysis of functioning of the immune system is in-process presented at disorders of highly emotional spectrum in psychiatric practice. Possibility of holiatry of the depressed disorders of different genesis is shown in connection with the features of citokin status at this group of patients.

Key words: immunity, highly emotional disorders, citokins, neurotransmitters.

Толстикова Аида Юлиановна

АФФЕКТИВТІ СПЕКТРДІҢ БҰЗЫЛУЫ БАР АДАМДАРДА
ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ЖҰМЫС ІСТЕУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: Бұл жұмыста психиатриялық тәжірибеде аффективті спектрдің бұзылуларындағы иммундық жүйенің жұмысына талдау жасалады. Пациенттердің осы тобындағы цитокиндік мәртебенің ерекшеліктеріне байланысты әртүрлі шығу тегі депрессиялық бұзылуларды кешенді емдеу мүмкіндігі көрсетілген.

Түйінді сөздер: иммунитет, аффективті бұзылулар, цитокиндер, нейротрансмиттерлер.