

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

ДИРЕКТОР
ГОСУДАРСТВЕННОГО
НАУЧНОГО ЦЕНТРА
СОЦИАЛЬНОЙ
И СУДЕБНОЙ ПСИХИАТРИИ
ИМ. В.Б. СЕРЬСКОГО
Татьяна Борисовна
Дмитриева



Понятие пограничная психиатрия вошло в профессиональный обиход психиатров и других врачей, в той или иной мере связанных с психиатрией, и достаточно часто встречается на страницах научных публикаций. Главным образом это понятие используется для объединения нерезко выраженных нарушений, граничащих с состоянием здоровья и отделяющих его от собственно патологических психических проявлений, сопровождающихся значительными отклонениями от нормы. При этом пограничные состояния в основном не являются начальными, промежуточными («буферными») фазами или стадиями основных психозов. Они представляют собой особую группу патологических проявлений, имеющих в клиническом выражении свое начало, динамику и исход, зависящих от формы или вида болезненного процесса. Их определяет известная или недостаточно еще изученная патофизиологическая основа, определяемая различными этиологическими и патогенетическими факторами.

Пограничные формы психических расстройств условно объединяются в одну группу болезненных нарушений на основе признаков, включающих достаточно характерные проявления. Их обнаружение позволяет проводить дифференциацию пограничных состояний как с основными «непограничными» патологическими проявлениями, так и с состоянием психического здоровья.

К числу наиболее общих нарушений, характерных для пограничных состояний, относятся следующие:

- преобладание невротического уровня психопатологических проявлений на всем протяжении заболевания;
- взаимосвязь собственно психических расстройств с вегетативными дисфункциями, нарушениями ночного сна и соматическими проявлениями;
- ведущая роль психогенных факторов в возникновении и декомпенсации болезненных нарушений;
- наличие в большинстве случаев «органической предрасположенности» (минимальных неврологических дисфункций мозговых систем), способствующей развитию и декомпенсации болезненных проявлений;
- взаимосвязь болезненных расстройств с личностно-типологическими особенностями больного;
- сохранение больными критического отношения к своему состоянию.

Наряду с этим пограничные состояния характеризуются отсутствием:

- психотической соматики, определяющей психопатологическую структуру болезненного состояния;
- прогрессивно нарастающего слабоумия;
- личностных изменений, типичных для эндогенных психических заболеваний (шизофрения, эпилепсия и др.).

Пограничные психические нарушения могут возникать остро или развиваться постепенно, их течение может носить различный характер и ограничиваться кратковременной реакцией, относительно продолжительным состоянием, хроническим течением.

При этом наиболее важным их клиническим проявлением является возникновение тревожного напряжения и реактивно спровоцированных аффективных расстройств (прежде всего депрессии), на фоне которых формируются различные невротические и соматоформные нарушения.

В зависимости от клинических особенностей в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяется несколько вариантов тревожного расстройства. Среди них наиболее выраженные нефиксированные тревожные нарушения описываются в рамках генерализованного тревожного расстройства (F41.1) и смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2). Именно в этих случаях уровень тревоги можно рассматривать как индикатор изменения общего состояния (Fava G.A., 1999).

При рассмотрении патогенетических механизмов пограничных психических расстройств следует учитывать, что накопилось большое количество информации, свидетельствующей о том, что нервная, иммунная и эндокринная системы не являются автономными, в широком смысле этого слова, а представляют собой компоненты общей системы реагирования на внешние стимулы и раздражители – системы адаптации. Психическая адаптация человека может быть представлена как результат деятельности целостной самоуправляемой системы, функционирование которой определяется не просто совокупностью деятельности подсистем, а образованием в результате их взаимодействия новых интегративных качеств, не присущих подсистемам в отдельности. (Г.Н. Крыжановский, 1974–2000, Ю.А. Александровский, 1976–2004, Ader et al., 1999). Вероятно, одним из универсальных биологических механизмов, трансформирующим базу для формирования психической адаптации, является реактивность, понимаемая как способность организма «отвечать изменением жизнедеятельности на воздействие окружающей среды» (А.Д. Адо, 1985). При этом к числу общих реакций относятся невроз, стресс, шок, а также лихорадка; к местным же реакциям – прежде всего воспаление.

В последние годы получили развитие исследования, связанные с изучением взаимодействия и взаимообусловленности функционирования иммунной, нервной и эндокринной систем. До недавнего времени считалось, что основная роль в реализации взаимодействия между нейроэндокринной и иммунной системами принадлежит катехоламинам, ацетилхолину и глюкокортикоидным гормонам. В дальнейшем появилось достаточно количество экспериментальных данных о модулирующем влиянии на иммунный ответ таких пептидных гормонов, как АКГГ, соматотропин, аргинин-вазопрессин, окситоцин, тиреотропин, вещество Р, вазоактивный интестинальный пептид и др. Доказано, что в иммунорегуляции принимают участие эндорфины и энкефалины.

Установлено, что функция иммунной системы регулируется такими мозговыми структурами, как гипоталамус, гипофиз, миндалина, вентральное поле покрышки и др., а также нейрохимическими системами мозга – дофаминергической, серотонинергической и др. На основе соответствующих данных возникло предположение о существовании иммунных расстройств, обусловленных нарушением нервной регуляции (Г.Н. Крыжановский, С.М. Магаева, 1998).

Ключевое звено аппарата регуляции при этом отводится гипоталамусу. Он связан со всеми звеньями ап-

парата и дает начало сложному эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, которые обладают соответствующими рецепторами, – к нейротрансмиттерам, нейропептидам, а также к гормонам эндокринных желез (Н.В. Говырин, А.Н. Ложкина, 1991; Э.К. Шхинек, 1993).

Выявлены конкретные медиаторы, с помощью которых реализуется взаимосвязь между иммунокомпетентными и нервными клетками. Как уже упоминалось, большое значение имело открытие в мозге эндогенных морфиноподобных соединений и рецепторов к ним. Речь идет о группе нейропептидов – опиоидных пептидов.

Открытие иммуномодулирующих свойств нейропептидов позволило существенно дополнить представления о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной. На иммунокомпетентных клетках обнаружены рецепторы, взаимодействующие со многими известными нейропептидами, что доказывает их участие в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия. В то же время долго оставался неясным вопрос о механизмах обратной связи – от иммунной системы к нервной. Лишь в 80-е годы была обнаружена продукция ряда гормонов и опиоидных пептидов иммунокомпетентными клетками, доказана возможность действия медиаторов иммунитета на нервные клетки (Р.В. Петров и др., 1986; А.А. Михайлова и др., 1987; Hall N. et al., 1986; Smith E. et al., 1987). Группа опиоидных пептидов была впервые обнаружена среди костно-мозговых медиаторов – миелопептидов; в костном мозге выявлен предшественник эндорфинов – проопиомеланокортин. Опиоидные пептиды и их предшественник были затем найдены и в вилочковой железе (тимусе).

Принципиально важными явились работы по изучению нейротропной активности медиаторов иммунитета. Показано, что такие медиаторы, как интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 2 (IL-2), интерферон (ИФ), тимозин, фактор некроза опухоли (ФНО), обладают способностью регулировать функции ЦНС.

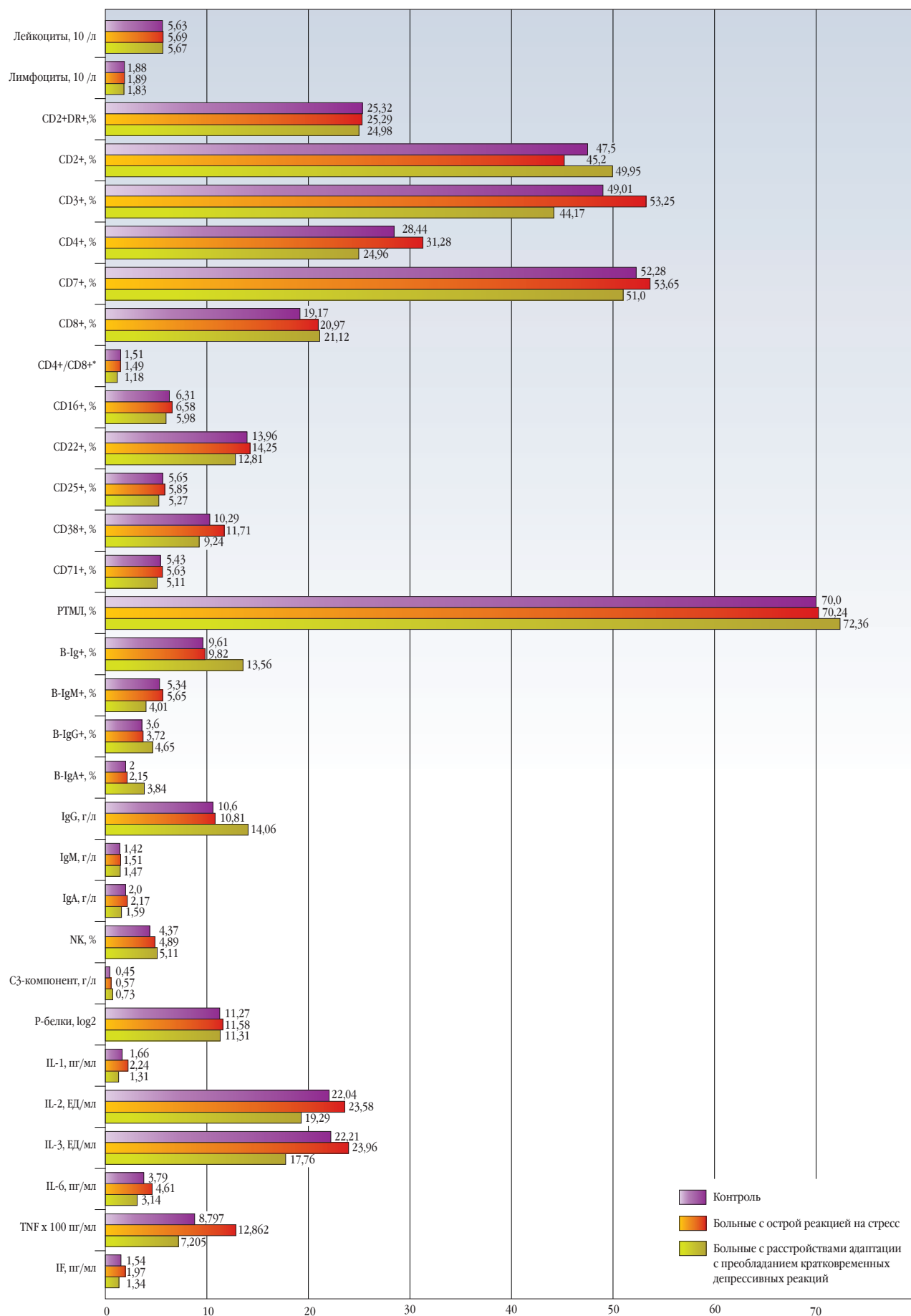
Пептидные лиганды, осуществляющие нейроиммунное взаимодействие, имеют общие для обеих систем рецепторы. Так, иммунокомпетентные клетки могут синтезировать нейропептиды и отвечать на большинство, если не на все, соединений этой группы. Клетки нейроэндокринной системы продуцируют некоторые лимфокины и монокины и отвечают на них. Структурная родственность рецепторов показана, например, для АКГГ, эндорфинов, IL-1 и IL-2.

Это позволяет считать, что указанные системы имеют и используют одинаковый набор сигнальных молекул в виде физиологически активных субстанций, таких как лимфокины и монокины для внутрисистемной и межсистемной связи. Кроме того, они обладают одинаковым спектром рецепторов для общих лигандов.

За последние двадцать лет значительно увеличивается объем данных, свидетельствующих о взаимосвязи между психическим состоянием и состоянием иммунной системы (Szentivanyi F., 1958; Ader R., 1976–2000; Guellimin et al., 1985; Berzci, 1986; Blalock, 1992; Glaser, 1994, 2001).



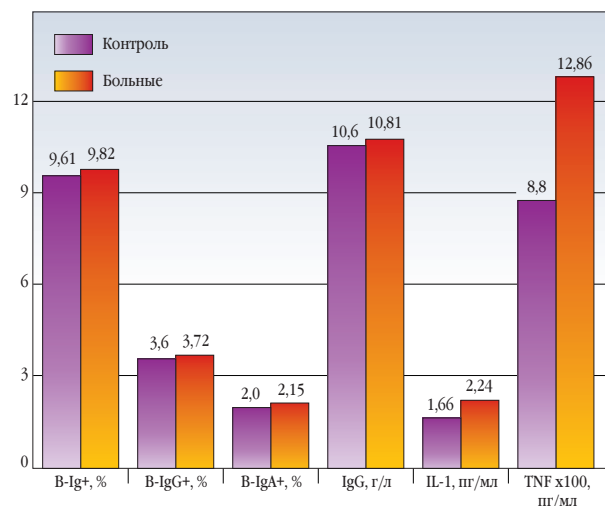
1



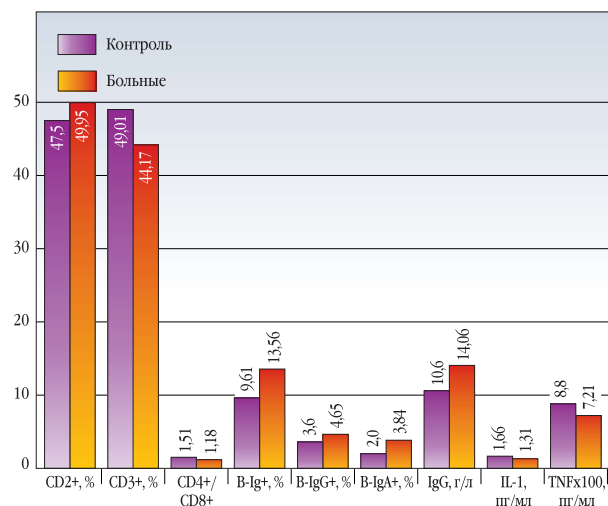
ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ



2А



2Б



ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ РЕАКЦИЕЙ НА СТРЕСС (А) И У БОЛЬНЫХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДЕПРЕССИВНЫХ РЕАКЦИЙ (Б).

Первые научные исследования этой проблемы были начаты в первой половине двадцатого века (Халь, 1934; Копелов, 1941), однако до восьмидесятых годов они не получили широкого развития вследствие отсутствия необходимых технологий и методов исследования и ряда других причин.

Интерес к рассматриваемой проблеме вновь возник после того, как в экспериментальных работах было замечено, что изменения стереотипов поведения у лабораторных животных приводят к изменению параметров иммунной системы (Solomon G.F., Ader R., 1974, 1980, 1990; Hartung H.P., 1988; Chambers D.A., Cohen R.L., Perlman R.L., 1993; Gibertini m., 1998).

В последние десятилетия тема нервно-иммунных взаимодействий перестала быть исключительно теоретической и нашла свое клиническое применение вначале в соматической и неврологической практике, а затем и в психиатрии. Появились новые возможности диагностики психических расстройств на основе объективных данных и кардинально новые методы оценки эффективности терапии, в том числе и психофармакотерапии. При этом особое внимание уделяется изучению взаимодействий иммунной, нервной и эндокринной систем при стрессовых воздействиях (Leonard B.E., 2001; Berk L.S., Fehlten D.L., Tan S.A., 2001), при тревожных расстройствах (Brambilla F., Bellodi L., 1999) и депрессии (Wiecker H., Werle E., 1991; Maes M., 1990, 1995, 1997, 2000; Mohr D.C., Goodkin D.E., 2001). Данные, полученные при этих исследованиях, обосновывают возможность разрабатывать новые терапевтические подходы при лечении психических заболеваний.

При широком рассмотрении анализируемой проблемы некоторые исследователи предлагают рассматривать иммунную и нервную системы как компоненты единой системы адаптации более высокого уровня (Blalock, 1994; Ader R., 2000; Scharrer et al., 2001). По мнению авторов, именно эти системы формируют функциональный

барьер, корригирующий и приспособляющий организм к изменениям окружающей среды. К числу основных проявлений его нарушения относятся невротические и соматоформные расстройства, протекающие с выраженными тревожными нарушениями. Они широко распространены и являются важнейшим проявлением психической дезадаптации, опосредованно связанной с изменением иммунных показателей и носящей неспецифический характер.

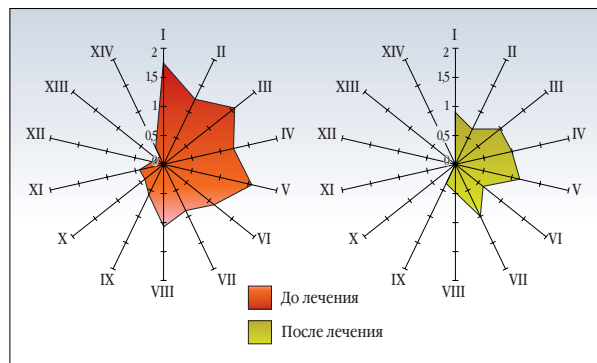
В начале семидесятых годов прошлого столетия в литературе стали появляться работы, ссылающиеся на классическое павловское объяснение иммунных реакций сахаринном, хлоридом лития или поведенческими стимулами (Ader, 1991). Эти реакции, по мнению разных авторов, осуществлялись эндогенными глюкокортикоидами (Kelley et al., 1985; Lysle et al., 1988), эндогенными опиатами (Hsueh et al., 1994, 1995), холинэргическими механизмами (Calogero et al., 1989), центральным IFN- β (Solvason et al., 1993), эндогенным кортикотропин-высвобождающим фактором (Perez and Lysle, 1995), центральными β -адренорецепторами (Lysle et al., 1991; Luecken, Lysle, 1992) или центральными цитокинами.

Есть множество свидетельств тому, что центральная нервная и иммунные системы взаимодействуют друг с другом, являясь механизмом, поддерживающим гомеостаз в организме человека. Многие исследователи считают целесообразным отойти от понимания иммунной системы как системы обособленной, а воспринимать ее как часть системы, более высокой по организации и выполняющей функцию адаптации.

Исследованию иммунологических нарушений при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах посвящено достаточно большое число работ (Maes M., Biondi M., 1990; Ravikumar A. et al., 2000; Leonard B.E., 2001–2005; Mohr D.C. et al., 2001), которые свидетельствуют о возможности существования

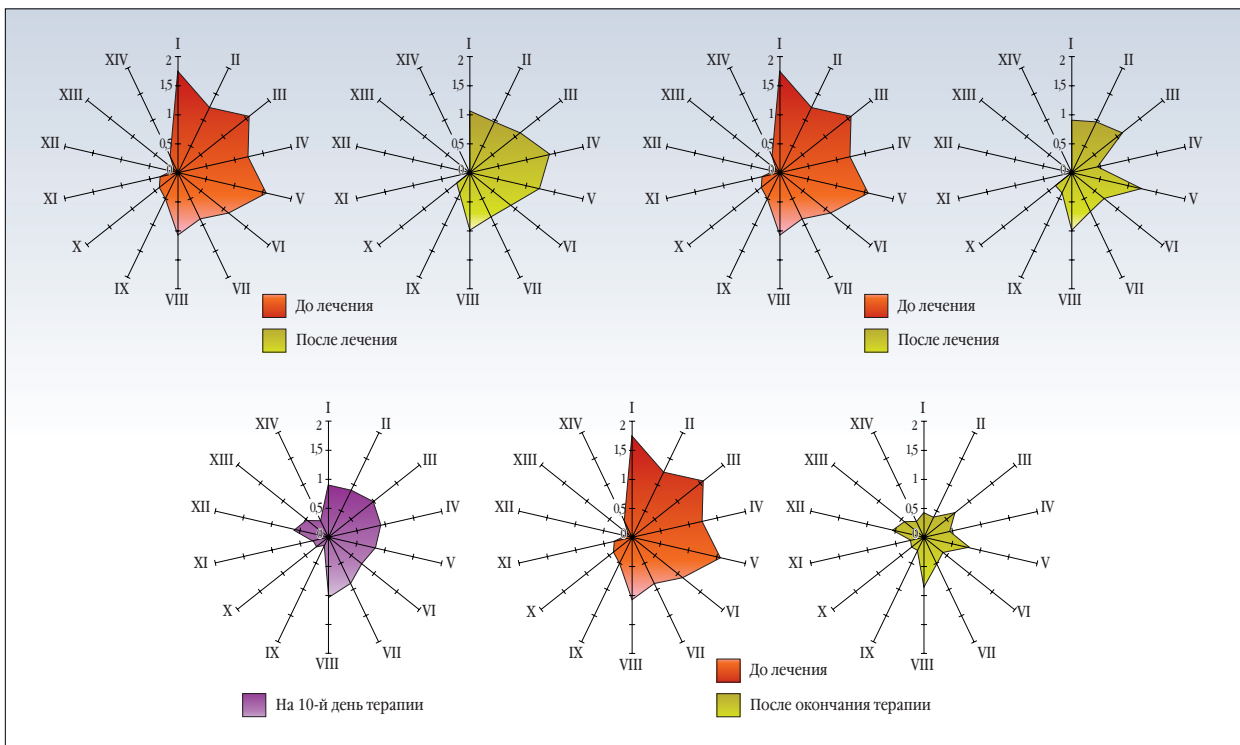


3



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАНквиЛИЗАТОРОВ

4



I Эмоциональная возбудимость	VI Повышенная раздражительность	VIII Психоастенические расстройства	XI Постсомнические расстройства
II Расстройства засыпания	VII Сенесто-ипохондрические расстройства	IX Навязчивости	XII Миорелаксирующее действие
III Вегетативные дисфункции		X Интрасомнические расстройства	XIII Седативное влияние
IV Депрессивные расстройства			XIV Активирующее влияние
V Повышенная истощаемость			

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С НЕВРОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИАЗЕПАМА

характерных признаков изменений нервно-иммунных взаимодействий.

При изучении тревожных расстройств в настоящее время установлено, что при их развитии происходит активация Т-лимфоцитов, которые являются одними из основных источников и регуляторов секреции и продукции цитокинов. Цитокины влияют на выделение и обмен норадреналина и серотонина в головном мозге, в особенности в гипоталамусе и гиппокампе, оказывая как стимулирующее, так и тормозящее воздействия на

дофаминэргические, серотонинэргические и ацетилхолинэргические нейротрансмиттерные системы, приводя, в конечном итоге, к модулированию эмоционального состояния, процессов памяти, влияя на мотивацию поведения. В этом случае особый интерес представляет анализ действий препаратов, обладающих способностью модулировать иммунный ответ. Можно предположить, что если повышение активности иммунной системы является одной из причин развития тревожного расстройства или же механизмом его реализации, то при существовании



корреляции между нормализацией иммунного ответа и редукцией клинических проявлений тревожных расстройств появляются новые возможности их терапии. В этих случаях возможно прямое воздействие на отдельные компоненты системы адаптации.

Исследования иммунного статуса у больных с различными непсихотическими психическими расстройствами выявили определенные закономерности, свидетельствующие о наличии корреляционных связей между индивидуально-типологическими особенностями, клиническим состоянием больных (в первую очередь уровнем имеющегося у них тревожного напряжения) и показателями иммунного статуса.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, среди 31 изученного параметра иммунного статуса больных с невротическими расстройствами имеется 6 показателей, достоверно отличающихся от нормы.

Среди них у больных с острой реакцией на стресс (рис. 2) наблюдаются снижение количества клеток с фенотипом CD2+, соотношение CD4+/CD8+, увеличение количества клеток с фенотипами CD2+, B-Ig+, B-IgG+, B-IgA+.

Со стороны циркулирующих иммуноглобулинов выявляется более выраженная гиперглобулинемия G, а со стороны лимфокинов – снижение концентрации IL-1 и α -TNF.

Оценка иммунного статуса больных с пограничными психическими расстройствами позволяет подтвердить точку зрения о том, что острая реакция на стресс характеризуется определенными расстройствами иммунного статуса. Об этом же свидетельствуют данные, полученные в серии экспериментов по изучению роли лимфокинов в патогенезе экологически обусловленных невротических и психогенных расстройств. В результате установлен эффект повышения активности биосинтеза некоторых интерлейкинов (IL-1, IL-2) и макрофагальных лимфокинов (α -INF и α -TNF) в начальном периоде острого стресса.

Это позволяет считать, что цитокиновые системы являются медиаторными регуляторами, имеющими выраженные точки взаимодействия и контроля с компонентами катехоламинного обмена (адреналин, норадреналин). С учетом этого становится понятным, почему даже незначительные неблагоприятные экологические воздействия, так же как психоэмоциональное перенапряжение, сопровождаются изменениями в спектре интерлейкинов и макрофагальных лимфокинов.

Детальный анализ параметров иммунного статуса играет крайне важную роль не только в фундаментальном плане с целью исследования механизма патогенеза невротических расстройств и участия в них компонентов иммунной системы. Он может способствовать специфической медикаментозной терапии с учетом индивидуального иммунотропного эффекта лекарственных препаратов. При этом широкое использование в лечеб-

ной практике психофармакологических препаратов делает исследование их влияния на иммунную систему одной из первостепенных научно-практических задач.

Изучение влияния на параметры иммунитета наиболее часто используемых для лечения больных с пограничными психическими расстройствами препаратов с выраженным анксиолитическим эффектом (транквилизаторов) показывает, что их курсовое назначение (общепринятые схемы лечения) больным с относительно нормальным исходным уровнем иммунологических показателей в разной степени способно угнетать T- и B-системы иммунитета, антителообразование и снижать продукцию лимфокинов. При этом транквилизаторы, оказывающие наиболее мощное анксиолитическое действие, – диазепам, тазепам, феназепам, альпразолам – обладают и наиболее выраженным иммуносупрессивным влиянием (рис. 2).

С учетом выявленных у больных с невротическими расстройствами клинико-иммунологических изменений были проведены исследования по изучению влияния некоторых иммунокорректирующих препаратов, разрешенных к клиническому применению в России, на основные показатели клинического состояния больных.

На рисунке 3 представлены обобщенные результаты исследования (проведенные с помощью многофакторной оценки) клинического действия транквилизаторов на динамику основных клинических показателей больных с невротическими расстройствами при терапии T-активным, миелопидом и ликопидом.

Результаты полученных данных показывают, что каждое из иммунокорректирующих средств обладает определенным косвенным психотропным эффектом, способствующим редукции различных психопатологических симптомов.

Сравнительно более активным препаратом, уменьшающим тревогу и страх, является миелопид; в то же время при психастенических расстройствах наибольшее терапевтическое действие выявлено у ликопида.

На основании этого были изучены возможности применения вышеуказанных иммунокорректоров как компонентов комплексной психофармакотерапии больных с невротическими расстройствами.

На рисунке 4 приведены данные сравнительной оценки основных симптомов (синдромов) у больных с невротическими расстройствами. Их анализ позволяет сделать вывод о том, что комплексная терапия с применением диазепама, а также иммунокорректоров миелопида и T-активина обладает более выраженным эффектом (особенно при таких симптомах, как тревога и страх), чем применение этих препаратов в отдельности.

Представленные данные свидетельствуют о возможностях новых патогенетически обоснованных подходов к лечению пограничных психических расстройств с использованием иммунотропных препаратов.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ
Ю.А. Александровского,
В.П. Чехонина