

СООТНОШЕНИЕ НЕВРОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ИММУННЫМ СТАТУСОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

Шепелева Е.Г., Варвянская Н.В., Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э.

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2), e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

В проспективном сплошном сравнительном исследовании проведена оценка соотношения иммунного статуса с невротическими нарушениями у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Обследовано 110 пациентов: с активной HCV-инфекцией - 58 пациентов, с активной HBV-инфекцией – 27 пациентов и 25 пациентов с активной HCV-инфекцией в сочетании с серологическими маркерами HBV в виде «изолированных» Hbcor AT. Пациентам антивирусное лечение не проводилось. Высоким показателям депрессии соответствовали увеличенная базальная и стимулированная продукция мононуклеарами цитокинов – ИФН- γ , Ил-6, большее количество в крови лимфоцитов CD56+. Уровень депрессивных признаков положительно коррелировал с базальными значениями ИФН- γ , Ил-6, количеством пула лимфоцитов CD56+ и отрицательно коррелировал с ФНО- α . (базальной и стимулированной продукцией). Большие значения шкалы ипохондрии ассоциировались с увеличенной концентрацией в супернатанте мононуклеаров ФНО- α , с высоким индексом стимуляции Ил-10. Установлены средние и сильные положительные корреляции шкалы ипохондрии с ФНО- α , Ил-10. Выявлено увеличение базального уровня Ил-4 и индекса стимуляции Ил-4, ИФН- γ у больных с проявлением черт шизоидности и гипомании. Обнаружено повышение синтеза ИФН- γ как базального, так и стимулированного уровня у больных ХВГ с высокой реактивной тревожностью. Длительная персистенция вируса в организме активизирует иммунную систему, способствует развитию патологических нарушений в головном мозге. На характер иммунного ответа, клиническое течение болезни, несомненно, кроме других обстоятельств, влияет генетическая детерминированность. Этот фактор, вероятно, определяет избирательную подверженность индивида к нарушению психической сферы при вирусных гепатитах.

Ключевые слова: гепатит хронический вирусный, иммунитет, невротические нарушения.

THE RATIO NEUROTIC DISORDERS WITH IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Shepeleva E.G., Varvyanskaya N.V., Rachkovskiy M.I., Chernogoryuk G.E.

Siberian State Medical University (634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2), e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

In a prospective comparative study of continuous assess the immune status of relations with neurotic disorders in patients with chronic viral hepatitis. 110 patients were examined: the active HCV-infection, 58 patients with active HBV-infection - 27 patients and 25 patients with active HCV-infection with HBV serologic markers in the form of «isolated» Hbcor AT. Patients antiviral treatment was carried out. High rates of depression corresponded to increased basal and stimulated cytokine production by mononuclear - IFN- γ , IL-6, a larger amount of blood lymphocytes CD56 +. The level of depressive symptoms was positively correlated with the basal values of IFN- γ , IL-6, the pool number of CD56 + lymphocytes and negatively correlated with TNF- α . (basal and stimulated production). Large scale value hypochondria associated with increased concentration in the supernatant of mononuclear cells TNF- α , with a high index of stimulation of IL-10. It means strong and positive correlation scale of hypochondria with TNF- α , IL-10. An increase of the basal level of IL-4 and IL-stimulation index of 4, IFN- γ , in patients with manifestation of schizoid traits and hypomania. It found an increase in the synthesis of IFN- γ , both basal and stimulated levels in patients with chronic viral hepatitis with high reactive anxiety. Prolonged persistence of the virus in the organism activates the immune system, promotes the development of pathological alterations in the brain. The nature of the immune response, the clinical course of the disease, of course, in addition to other factors, affect genetic determinism. This factor is likely to determine the selective exposure of the individual to a violation of the psychic sphere in viral hepatitis.

Keywords: hepatitis chronic viral, immune system, nervous disorders.

Известно, что физиологические концентрации провоспалительных цитокинов, которые появляются в головном мозге после контакта организма с инфекцией, могут организовывать ответ на болезнь в виде его субъективных, поведенческих и метаболических компонентов.

Клинически это проявляется общими симптомами болезни в виде потери аппетита, сонливости, нарушений нормальной социальной активности, лихорадки, артралгий и усталости. Указанные проявления болезни являются составной частью известных клинических синдромов: интоксикации, астеновегетативного, воспалительного. Этот синдромокомплекс рядом исследователей рассматривается как часть мотивационной системы, которая реорганизует приоритеты организма, чтобы мобилизовать организм для противодействия инфекции. Представляется, что цитокины передают в головной мозг информацию о воздействии инфекта. Эта информация, опосредованная цитокинами, может реализовываться как кровью, так и путем прямой нервной передачи через афферентные вагусные волокна [3; 4]. Подобный ответ на внешнюю инфекционную агрессию происходит у всех млекопитающих и птиц, указывает, что связь между иммунной системой и мозгом эволюционно сохранилась и формирует важный физиологический адаптивный ответ, который позволяет выживать организму в условиях воздействия инфекционного агента. В последнее десятилетие тема нервно-иммунных взаимодействий перестала быть исключительно теоретической и нашла свое клиническое применение сначала в соматической и неврологической практике, затем в психиатрии. При этом особое внимание уделяется изучению взаимодействий иммунной, нервной и эндокринной систем при стрессовых взаимодействиях [6], при тревожных расстройствах и депрессии [5; 7].

Исследования, указывающие на роль цитокинов в функционировании головного мозга, могут дать основу для понимания патофизиологии нарушений психического здоровья при персистирующих инфекциях у предрасположенных к подобным реакциям пациентов. Поиск связи психических нарушений при хронических вирусных гепатитах с состоянием иммунного статуса нам представляется актуальной целью исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано 110 пациентов, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». Критериями включения пациентов в настоящее исследование служили положительные результаты на выявление маркеров вирусных гепатитов В, С в сыворотке крови, положительные результаты ПЦР-исследования. Серологические маркеры вирусных гепатитов определяли у всех больных методом ИФА тест-наборами «РекомбиБест анти-ВГС» и «Гепаскрин» (ЗАО «Вектор-Бест», пос. Кольцово, Новосибирская область, РФ). В сыворотке крови у пациентов методом ИФА определяли маркеры вирусных гепатитов А (анти-HAV IgM), В (HBs-Ag, HBe-Ag, анти-HBc-IgM, анти-HBs, анти-HBe), С (анти-HCV суммарные) и D (анти-HDV). Верификацию репликативной фазы развития вируса проводили методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием наборов НПФ «Литех» (г. Москва). Нуклеотидные

последовательности продуктов амплификации определяли методом Сэнгера с использованием ДНК-полимеразы. Генотипирование осуществляли путем сравнения последовательностей 5'-UTR и части гена NS5B, выявленных нами изолятов вируса С с данными базы Genbank.

Из исследования были исключены пациенты с противовирусным лечением в анамнезе, с тяжелой сопутствующей патологией, которая могла бы оказать влияние на поражение печени, исключались больные, злоупотребляющие лекарственными препаратами, с наличием алкогольного анамнеза или факта внутривенного употребления опиатов в настоящий момент.

У всех пациентов, вошедших в исследование, было выявлено поражение печени, диагностированное на стадии хронического гепатита. Пациенты были разделены в зависимости от типа вирусной инфекции на три группы: I группа – при наличии активной HCV-инфекции выделена группа хронического гепатита «С» (ХГС) – 58 пациентов, II – активной HBV-инфекции, III группа хронического гепатита «В» (ХГВ) – 27 пациентов.

В последние годы, в связи с высокой частотой выявления у пациентов микст-инфекции, появилось большое количество сообщений о росте так называемой скрытой (латентной) или серонегативной HBV-инфекции – наличие признаков репликации в ткани печени, при отсутствии серологических маркеров, указывающих на персистенцию вируса, главным образом, HBsAg. Основной причиной высокой частоты «скрытой» HBV-инфекции у больных ХГС считают межвирусные взаимодействия на молекулярном уровне. Установлено, что HCV ингибирует репликацию HBV и подавляет экспрессию HBsAg. Поскольку наличие HbcAg AT IgG может оказывать существенное влияние на прогрессирование патологии печени, нами была выделена третья группа пациентов ХГС+ HbcAg AT (25 пациентов) – активная HCV-инфекция в сочетании с серологическими маркерами HBV в виде «изолированных» HbcAg AT (IgG). На момент исследования вирус находился в стадии репликации (положительные результаты ПЦР). Все пациенты с ХГВ, вошедшие в исследование, независимо от длительности течения активной HBV-инфекции оказались HBe Ag отрицательными. Возраст пациентов от 16 до 60 лет (средний возраст – $36,4 \pm 13,7$ года), мужчин было 58 (52,7%), женщин – 52 (47,3%).

Определение содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD56+, CD95+ несущих лимфоцитов проводили иммуноцитохимическим методом с использованием набора реагентов фирмы Dako (Дания). Определение концентрации IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10 и IL-12 в супернатантах культивированных мононуклеаров проводили с использованием твердофазного иммуноферментного метода по инструкциям производителя тест-систем (Procon, Россия; Cytimmune, США).

Изучение показателей гуморального иммунитета включало в себя определение концентраций сывороточных иммуноглобулинов А, М, G путем использования метода радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини, а также определение содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации раствором полиэтиленгликоля.

Для выявления и оценки непсихотических психических нарушений использовали следующие опросники и шкалы: стандартизированный многофакторный опросник для исследования личности (СМИЛ), шкалу самооценки уровня тревожности (разработана Ч.Д. Спилбергером и адаптирована Ю.Л. Ханиным), опросник Бека.

Для статистического анализа использовали непараметрические методы. Проводилась проверка на нормальности распределения данных. При оценке различий между качественными характеристиками независимых выборок использовался критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. При сравнении независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным – 0,05. Результаты представлены в виде среднего с указанием стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки связи состояний психической дезадаптации, выявленной у больных с ХВГ, с цитокиновой продукцией мононуклеаров, больные были разделены на две группы: группа с уровнем Т-баллов менее 50 и группа с показателями Т-баллов выше 50, выявляющими группу риска для развития невротических нарушений. Анализ связи цитокинпродуцирующей способности проводился по всем шкалам индивидуально-психологического профиля СМИЛ и теста реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина. При этом был обнаружен высокий уровень как базального, так и стимулированного синтеза ИФН- γ в два раза у больных с высокими значениями по шкале депрессии и у больных с высокой реактивной тревожностью. Индекс стимуляции ИФН- γ был выше в два раза у пациентов с повышенными значениями шизоидности и гипомании. Базальный уровень ФНО- α был в два раза выше в группе пациентов с высокими значениями по шкале ипохондрии. В то же время базальный и стимулированный уровни ФНО- α были значительно снижены у пациентов с наиболее выраженным депрессивным типом личности. При анализе наиболее значимых провоспалительных цитокинов в условиях ХВГ констатирована связь конституциональной продукции противовоспалительных цитокинов – ИЛ-2 и ИЛ-6 с показателями психического статуса. Так, статистически значимо выявлены повышенные уровни ИЛ-2 при истерическом типе личности. Для ИЛ-6 высокие значения

преобладали в группе больных с депрессивными чертами личности. При этом ФГА-индуцированная продукция ИЛ-6 оказалась статистически значимо более низкой в группах больных с высокими значениями Т-баллов, по шкалам гипомании, психастении и шизоидности. При исследовании противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 был выявлен высокий базальный уровень ИЛ-4 и индекс стимуляции у больных с проявлением черт шизоидности и гипомании. Высокий индекс стимуляции ИЛ-10 обнаружен у пациентов, склонных к ипохондрическим реакциям в условиях стресс-факторов.

Кроме сравнительного анализа, соотношение психического статуса и показателей иммунной системы исследовалось методом корреляций по Спирмену. В результате были выявлены взаимосвязи между показателями, определяющими тип личности и уровень реактивной и личностной тревоги с фенотипическими маркерами лимфоцитарного состава периферической крови. Так, отрицательные корреляции были определены между относительным содержанием CD3 лимфоцитов и шкалами ипохондрии и гипомании. Абсолютное содержание CD3+клеток, характеризующих содержание зрелых лимфоцитов, положительно связано с формированием реактивной тревожности. При исследовании CD4+хелперов/индукторов и иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+) и их взаимосвязи с конституционально-личностными особенностями определились обратные корреляции со шкалой гипомании. CD8+киллеров/супрессоров положительно взаимосвязаны с уровнем реактивной тревожности. Лимфоциты экспрессирующие CD56+(натуральные киллеры) положительно коррелировали со шкалой депрессии индивидуально-психологического теста СМИЛ, а также с показателями шкалы депрессии БЕКА.

Была выявлена взаимосвязь между уровнем цитокинов, определяемых в супернатантах мононуклеаров, и выраженностью психоэмоциональных характеристик. В частности, проводилась оценка взаимосвязи провоспалительных цитокинов и шкал невротической триады. Выявлены высокие положительные коэффициенты корреляций между шкалой депрессии и базальным уровнем ИФН- γ и ФГА-индуцированным ($r = 0,5$; $p < 0,05$), базальными показателями ИЛ-6 ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Обнаружены отрицательные корреляции между шкалой депрессии и ФНО- α ($r = -0,5$; $p < 0,05$) (как базальным, так и стимулированным уровнями). Статистический анализ показал связь между шкалой ипохондрии и как конституциональным, так и стимулированным уровнем ФНО- α , индексом стимуляции ИЛ-10 ($r = 0,6$; $p < 0,05$; $r = 0,7$; $p < 0,05$, соответственно). По шкале истерии определялась взаимосвязь с одним из ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-2 ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Была установлена связь ФГА-индуцированного уровня ИФН- γ с реактивной тревожностью. Индекс стимуляции ИЛ-4 положительно коррелировал со шкалами личностного профиля, такими как шизоидность и гипомания. Связь ИЛ-12 с психологическими свойствами

личности не была установлена. При анализе показателей, характеризующих активность ИЛ-10, который обуславливает взаимное ингибирование секреторной активности Th-1 и Th-2 вариантов, выявили отрицательные корреляции между шкалой личностной тревоги и уровнем ИЛ-10 (базальным и стимулированным). Кроме того, индекс стимуляции ИЛ-10 статистически значимо соотносился со шкалами ипохондрии, психастении и психопатии.

Сравнение между группами больных с отсутствием депрессии и с выявленными депрессивными симптомами, определяемыми по шкале БЕКА, обнаружило различия как абсолютных, так и относительных показателей CD56+, с более высокими значениями у больных с депрессивными явлениями. В то же время при определении уровня CD8+ (абсолютных значений) наблюдалась обратное соотношение. В группе больных с не диагностированными явлениями депрессии показатели CD8+киллеров/супрессоров были выше. Выявлены положительные корреляции между степенью депрессии по шкале Бека и количеством натуральных киллеров (CD56+) ($r = 0,3$; $p = 0,01$) и отрицательные с CD8+ ($r = -0,3$; $p = 0,03$). Уровень депрессивных признаков положительно коррелировал с конституциональным значением ИФН- γ и шкалой депрессии Бека ($r = 0,5$; $p < 0,05$ и $r = 0,6$; $p < 0,05$, соответственно).

Длительная персистенция вируса в организме активирует иммунную систему, способствуя развитию патологических нарушений в головном мозге. На характер иммунного ответа, клиническое течение болезни, несомненно, кроме других обстоятельств, влияет генетическая детерминированность [1; 2]. Этот фактор, вероятно, определяет избирательную подверженность индивида к нарушению психической сферы при вирусных гепатитах. Есть сведения, что цитокины инициируют сенсбилизацию к неиммунным или к иммунным факторам. Этим можно объяснить влияние низких концентраций цитокинов. Низкое же содержание про- и противовоспалительных цитокинов (10-80 нг/мл) у ряда больных хроническими прогрессирующими заболеваниями печени может быть обусловлено угнетением неспецифической защиты и иммунитета, истощением цитокин-продуцирующей способности при длительной антигенной стимуляции. Выявленные независимо от генеза патологического процесса низкие значения провоспалительных цитокинов (продукты Th-1) и высокий уровень ИЛ-10 свидетельствуют о переключении иммунного ответа у пациентов с хроническими заболеваниями печени с Th-1 на преимущественно Th-2 путь. Данный факт, в свою очередь, возможно, указывает на неспособность организма к элиминации патогена и хронизации процесса. Последнее подтверждается высоким уровнем ИЛ-12 – цитокина, стимулирующего активность цитотоксических лимфоцитов.

Заключение

Между непсихотическими психическими нарушениями при хронических вирусных гепатитах и показателями иммунного статуса выявлены соотношения:

- высоким показателям депрессии соответствовала увеличенная базальная и стимулированная продукция мононуклеарами цитокинов – ИФН- γ , Ил-6, большее количество в крови лимфоцитов CD56+;
- уровень депрессивных признаков прямо коррелировал с базальными значениями ИФН- γ , Ил-6, количеством пула лимфоцитов CD56+ (натуральные киллеры) и отрицательно коррелировал с ФНО- α . (базальной и стимулированной продукцией);
- большие значения шкалы ипохондрии ассоциировались с увеличенной концентрацией в супернатанте мононуклеаров ФНО- α , с высоким индексом стимуляции Ил-10; установлены средние и сильные положительные корреляции шкалы ипохондрии с указанными цитокинами;
- выявлено увеличение базального уровня Ил-4 и индекса стимуляции Ил-4, ИФН- γ у больных с проявлением черт шизоидности и гипомании;
- обнаружено повышение синтеза ИФН- γ , как базального, так и стимулированного уровня, у больных ХВГ с высокой реактивной тревожностью, в отношении которой проявились слабые корреляции с пулом CD8 + в крови.

Список литературы

1. Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б. и др. Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу в печени // Молекулярная биология. – 2008. – № 2. – С. 238-241.
2. Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б. и др. Ассоциация полиморфных генов иммунной системы с количественными признаками, патогенетически значимыми для хронического вирусного гепатита // Молекулярная биология. – 2008. – № 2. – С. 242-246.
3. Dantzer R. Somatization: a psychoneuroimmune perspective // Psychoneuroendocrinology. – 2005. - Vol. 10. - № 30. – P. 947-952.
4. Dantzer R. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior / R. Dantzer, K.W. Kelley // Brain Behav Immun. – 2007. - Vol. 21. - № 2. – P. 153-160.
5. Garssen B., Goodkin K. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression // Psychiatry Res. – 1999. - Vol. 18. - № 81. – P. 85-91.
6. Leonard B.E. Stress, norepinephrine and depression // J. Psychiatry Neurosci. – 2001. - Vol. 26. – P. 11-16.

7. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1995. - Vol. 19. - № 1. – P. 11-38.

Рецензенты:

Белобородова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск;

Карзилов А.И., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.