

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Никитина В.Б.<sup>1</sup>, Казенных Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ), Томск, e-mail: mental@tnimc.ru

Проведено психологическое, иммунологическое и гормональное обследование 90 лиц (средний возраст 42,16±9,25 года), проходивших курс стационарного лечения в первом клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Согласно критериям МКБ-10 все пациенты были распределены на две клинические группы: у 50 больных (1 группа) было диагностировано расстройство приспособительных реакций (F 43.2), у 40 больных (2 группа) было диагностировано паническое расстройство (F 41.0). На основании данных комплексного обследования предложен способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства приспособительных реакций путем оценки уровня реактивной и личностной тревожности, определения в крови концентрации кортизола и иммунологических параметров, и при повышении уровня реактивной тревожности более 54 баллов, личностной тревожности более 57 баллов, концентрации кортизола в сыворотке крови более 661 нмоль/л и снижении количества натуральных клеток-киллеров (NK-клеток) менее 10% возможно прогнозировать риск формирования у пациентов панического расстройства. Способ может быть широко использован в медицине и здравоохранении для прогноза риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания и целенаправленного проведения комплексной терапии.

Ключевые слова: паническая атака, расстройство приспособительных реакций, реактивная и личностная тревожность, иммунная система, гормоны.

## PREDICTION OF RISK FOR PANIC DISORDER FORMATION

Nikitina V.B.<sup>1</sup>, Kazennykh T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС), Tomsk, e-mail: mental@tnimc.ru

Psychological, immunological and hormonal examination of 90 persons (mean age 42.16±9.25 years) under inpatient treatment at the first clinical psychiatric ward of the clinics of Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС was carried out. According to criteria of ICD-10, all patients were divided into two clinical groups: 50 patients (group 1) were diagnosed with adjustment disorder (F 43.2), 40 patients (group 2) were diagnosed with panic disorder (F 41.0). Based on data of complex examination a method of prediction of risk for panic disorder formation at an early stage of the disease was proposed – at the stage of adjustment disorder by the way of evaluation of the level of state and trait anxiety, identification of concentration of cortisol and immunological parameters in blood, and during heightening of the level of state anxiety above 57 points, concentration of cortisol in serum of blood above 661 nmol/l and lowering of the number of natural cells-killers (NK-cells) below 10 % it is possible to predict risk for formation of panic disorder in patients. Method can be broadly used in medicine in healthcare for prediction of risk for panic disorder formation at the early stage of the disease and targeted carrying-out of the complex therapy.

Keywords: panic attack, adjustment disorder, state and trait anxiety, immune system, hormones.

В современной медицине проблема панических атак (ПА) рассматривается в числе одних из первостепенно значимых. Актуальность проблемы определяется довольно широкой распространенностью в общей популяции, манифестацией в молодом, социально активном возрасте, тенденцией к затяжному и хроническому течению, сложностью лечения и реабилитации в свете медицинских и социально-экономических аспектов. Последнее время наблюдается увеличение числа больных с синдромом (ПА), что оказывает все большее влияние на социально-психологические, экономические аспекты жизни и здоровья общества.

Причины возникновения панического расстройства до сих пор недостаточно выяснены. Известно, что при данном заболевании наблюдаются изменения в центральной нервной системе, связанные с обменом серотонина и норадреналина [1; 2]. Существенная роль при возникновении болезни принадлежит и наследственной предрасположенности. У близких родственников людей, подверженных паническому расстройству, часто наблюдаются аналогичные симптомы или проявления других тревожных расстройств [3; 4].

Панические атаки часто совпадают с существенными психическими переживаниями, стрессами или переменами в жизненном укладе: разводом, переменой места жительства, окончанием университета, женитьбой, рождением первого ребенка и т.д. [5; 6]. Психологический фактор проявления тревожного расстройства состоит в том, что возникновение ПА наиболее вероятно у людей, у которых в прошлом наблюдалась так называемая чувствительность к тревожности. Чувствительность к тревожности часто наблюдается при расстройстве приспособительных реакций у лиц с гипертрофированным восприятием телесных ощущений, связанных с беспокойством (короткий приступ боли в груди) и преувеличением опасности последствий этих ощущений (учащенное сердцебиение может автоматически означать для него, что его сердце сейчас остановится) [7].

Между тем показана связь между расстройством адаптации и состоянием иммунитета в виде отклонения ряда иммунных параметров – угнетения компонентов клеточного и активации факторов гуморального иммунитета, изменения фагоцитарной активности нейтрофилов, факторов воспаления, спектра цитокинов, что послужило основанием для использования иммуномодуляторов в комплексной терапии этих состояний [8-11]. Понимание врачом звеньев патогенеза, в том числе вклада иммунной и эндокринной систем, способствует правильной реабилитационной тактике этих состояний, а от своевременности и качества оказанной помощи зависит исход заболевания: полное выздоровление с переходом на качественно новый уровень адаптации или хронизация патологического процесса и переход в серьезное психическое заболевание, как, например, депрессия, паническое расстройство, фобия, стойкое изменение личности.

**Цель исследования:** определить вклад иммунной и эндокринной систем в формирование панического расстройства.

**Материал и методы исследования:** проведено комплексное психологическое, иммунологическое и гормональное обследование 90 лиц, проходившие курс стационарного лечения в первом клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил  $42,16 \pm 9,25$  года. Диагностическая оценка проводилась по основным клиническим критериям МКБ-10. У 50 больных (1 группа) было диагностировано расстройство приспособительных реакций (F

43.2), у 40 больных (2 группа) – паническое расстройство (F 41.0). Ведущим клиническим синдромом в обеих группах был тревожно-фобический. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень тревожности определяли по шкале реактивной (ситуативной) и личностной тревожности Спилбергера, адаптированной Ю.Л. Ханиным [12]. Лабораторные методы включали: фенотипирование поверхностных рецепторов иммунокомпетентных клеток методом проточной цитометрии системы FACS Calibur (США) с использованием реагентов данной фирмы и определяли:  $CD3^+CD19^-$  (зрелые Т-лимфоциты),  $CD3^+CD4^+$  (Т-хелперы/индукторы),  $CD3^+CD8^+$  (цитотоксические Т-лимфоциты),  $CD3^-CD19^+$  (В-лимфоциты),  $CD3^-CD16^+CD56^+$  (натуральные клетки-киллеры, НК-клетки),  $HLADR^+$  (клетки, экспрессирующие маркеры поздней активации),  $CD3^+CD95^+$  (клетки, экспрессирующие Fas-рецепторы готовности к апоптозу); изучение гуморальных факторов иммунитета: определение концентраций сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, А, с использованием наборов реагентов для иммуноферментного определения в сыворотке крови концентраций общих иммуноглобулинов различных классов (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия); уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови (ЦИК); изучение факторов неспецифической резистентности – определение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФИ); изучение гормонального спектра – определение концентраций кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы: общего трийодтиронина (Т3) и общего тироксина (Т4) в сыворотке крови в соответствии с инструкцией по применению наборов реактивов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия). В качестве контроля были приняты психологические и иммунобиологические данные 68 практически здоровых лиц.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов STATISTICA, версия 12.0 для Windows. Анализ данных проводили сравнением независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Описательная статистика и табличные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Мы провели психологическое обследование набранных групп пациентов и здоровых лиц (табл. 1). Анализ результатов свидетельствует, что в группе пациентов с паническим расстройством по сравнению с пациентами с расстройством приспособительных реакций и здоровыми лицами выявлены достоверно высокие уровни реактивной и личностной тревожности.

Уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с расстройством приспособительных реакций, паническим расстройством и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных			p <sub>2</sub>
	Здоровые лица (n=68)	Пациенты с расстройством приспособительных реакций (1 группа) (n=50)	Пациенты с паническим расстройством (2 группа) (n=40)	
Реактивная тревожность, баллы	37,86±0,75	47,78±1,03 p <sub>1</sub> =0,000001	54,98±1,25 p <sub>1</sub> =0,000001	0,000001
Личностная тревожность, баллы	37,32±0,71	44,48±0,81 p <sub>1</sub> =0,000001	58,40±1,50 p <sub>1</sub> =0,000001	0,000022

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий по отношению к здоровым лицам;  
p<sub>2</sub> – достоверность различий между 1 и 2 группами пациентов.

При анализе иммунологических данных было установлено, что обе группы пациентов сопоставимы по большинству показателей иммунитета (табл. 2). По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с расстройством приспособительных реакций отмечалось угнетение параметров клеточного иммунитета (снижение количества Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>-фенотипа (p=0,016554) и их субпопуляции с хелперной активностью CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-фенотипа (p=0,003025)) и активация гуморального иммунитета (увеличение количества В-лимфоцитов CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>-фенотипа (p=0,031575) и концентрации сывороточного IgG (p=0,000280)).

Таблица 2

Показатели системы иммунитета у обследованных лиц ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных			p <sub>2</sub>
	Здоровые лица (n=68)	Пациенты с расстройством приспособительных реакций (1 группа) (n=50)	Пациенты с паническим расстройством (2 группа) (n=40)	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,64±0,16	6,33±0,28 p <sub>1</sub> =0,326792	6,30±0,26 p <sub>1</sub> =0,270685	0,941806
Лимфоциты, %	35,46±0,88	37,02±1,31 p <sub>1</sub> =0,308075	38,63±1,47 p <sub>1</sub> =0,052203	0,415574
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> , %	73,57±0,92	69,09±1,82 p <sub>1</sub> =0,016554	73,23±1,61 p <sub>1</sub> =0,846716	0,095932
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	48,68±0,82	44,02±1,46 p <sub>1</sub> =0,003025	45,82±1,26 p <sub>1</sub> =0,051170	0,359329
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,78±0,83	25,86±1,38 p <sub>1</sub> =0,473276	26,00±1,06 p <sub>1</sub> =0,378507	0,938923
CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> , %	10,95±0,48	12,70±0,66 p <sub>1</sub> =0,031575	11,49±0,62 p <sub>1</sub> =0,503431	0,187544

CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	13,13±0,68	14,24±0,83 p <sub>1</sub> =0,312657	10,56±0,54 p <sub>1</sub> =0,033227	0,002075
ЦИК, усл. ед.	74,75±3,69	87,00±5,67 p <sub>1</sub> =0,061300	74,51±6,76 p <sub>1</sub> =0,973643	0,157892
Ig M, г/л	1,94±0,08	1,87±0,21 p <sub>1</sub> =0,714133	1,97±0,18 p <sub>1</sub> =0,824935	0,699947
Ig G, г/л	15,40±0,53	20,61±1,58 p <sub>1</sub> =0,000280	19,03±1,54 p <sub>1</sub> =0,007295	0,479294
Ig A, г/л	1,76±0,06	1,93±0,17 p <sub>1</sub> =0,295227	1,94±0,18 p <sub>1</sub> =0,187897	0,867350
ФИ, %	54,44±1,09	62,14±2,38 p <sub>1</sub> =0,003990	60,59±2,14 p <sub>1</sub> =0,007577	0,640464
Примечание: p <sub>1</sub> – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p <sub>2</sub> – достоверность различий между 1 и 2 группами пациентов.				

Во второй клинической группе также было выявлено снижение количества Т-хелперов-индукторов (p=0,051170) и повышение концентрации сывороточного IgG (p=0,007295) по сравнению с контрольной группой. В обеих клинических группах фагоцитарная активность нейтрофилов была достоверно выше контрольных значений.

При сравнении иммунологических показателей пациентов с паническим расстройством по сравнению с контролем и с группой пациентов с расстройством приспособительных реакций выявлено более низкое количество натуральных клеток-киллеров (CD3-CD16+CD56+- фенотипа).

В таблице 3 представлены результаты гормонального исследования пациентов с расстройством приспособительных реакций и с паническим расстройством. Во всех клинических группах были установлены различные отклонения исследуемых параметров от группы здоровых лиц. Так, пациенты с паническим расстройством характеризовались более высокими значениями концентрации кортизола (706,56±45,12, нмоль/л), а у пациентов с расстройством приспособительных реакций были выявлены самые низкие концентрации общего тироксина – Т4 (82,14±1,39, нмоль/л).

Таблица 3

Показатели гормонального статуса у обследованных лиц (M±m)

Показатели	Группы обследованных			p <sub>2</sub>
	Здоровые лица (n=68)	Пациенты с расстройством приспособительных реакций (1 группа) (n=50)	Пациенты с паническим расстройством (2 группа) (n=40)	
Кортизол, нмоль/л	404,76±23,60	510,24± 25,15 p <sub>1</sub> =0,006648	706,56 ± 45,12 p <sub>1</sub> =0,000002	0,000162
ТТГ, мкМЕ/мл	2,46±0,12	1,79±0,14 p <sub>1</sub> =0,000073	1,72±0,19 p <sub>1</sub> =0,001787	0,670769

Т3 общ., нмоль/л	1,51±0,03	1,59±0,03 p <sub>1</sub> =0,015744	1,40±0,09 p <sub>1</sub> =0,788169	0,080971
Т4 общ., нмоль/л	93,45± 2,47	82,14 ± 1,39 p <sub>1</sub> =0,000013	87,35±1,69 p <sub>1</sub> =0,014550	0,029248
Примечание: p <sub>1</sub> – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p <sub>2</sub> – достоверность различий между 1 и 2 группами пациентов.				

Тироксин в сыворотке крови в основном находится в связанном состоянии, а биологически активным является свободный гормон, концентрация которого не зависит от уровня связывающих белков. Поэтому концентрация общего тироксина не совсем точно характеризует тиреоидный статус организма, в связи с чем этот гормон не может быть рассмотрен в качестве прогностического критерия затяжного течения расстройства приспособительных реакций.

Выбор уровня реактивной и личностной тревожности, концентрации кортизола и количество натуральных клеток-киллеров в качестве прогностических критериев риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания вызваны следующими обстоятельствами. Личностная тревожность – это относительно устойчивая индивидуальная характеристика, черта, дающая представление о предрасположенности человека к тревожности, то есть о его склонности воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на эти ситуации появлением состояния тревожности различного уровня. Реактивная (ситуативная) тревожность не является показателем стабильного свойства личности и связана с особенностями внешних по отношению к индивиду конкретных ситуаций. Умеренно высокий уровень реактивной тревожности свидетельствует о временном переживании чувства тревоги, неудовлетворенности своей способностью отвечать требованиям ситуации, конкретных обстоятельств. Высокая реактивная тревожность может повлечь временное нарушение деятельности [12].

Основной системой, реализующей стрессовые перестройки в организме, является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, находящаяся под контролем высших отделов мозга и гипоталамуса, интенсивное функционирование которых сопровождается выбросом гормонов стресса [13]. Кортизол вырабатывается в экстренных и/или стрессовых ситуациях и, бесспорно, выступает одним из самых главных гормонов, но при хроническом стрессе, когда его продукция превышает уровень нормы, он становится патогенным фактором [14].

Нейроанатомическая особенность панического расстройства состоит в том, что именно для этого заболевания характерна повышенная реактивность миндалевидного тела (amygdala) [15], что приводит к изменению состояния лимбической системы мозга, которая входит в состав нервной регуляции функций иммунологической защиты [14]. Чрезмерная гиперактивность эмоциональных зон лимбической системы при ПА может привести к

дезорганизации деятельности всего регуляторного аппарата, нарушению нейроиммунной регуляции, индуцированию патологии функции иммунитета [16].

На основе полученных данных нами предложен способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства приспособительных реакций: путем оценки у пациентов с расстройством приспособительных реакций уровня реактивной и личностной тревожности, определения в крови концентрации кортизола и иммунологических параметров. При повышении уровня реактивной тревожности более 54 баллов, личностной тревожности более 57 баллов, концентрации кортизола в сыворотке крови более 661 нмоль/л, снижении в крови количества натуральных клеток-киллеров менее 10% - возможно прогнозировать риск формирования у них панического расстройства. На данный способ получен патент на изобретение [17]. Способ может быть широко использован в медицине и здравоохранении для прогноза риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания и целенаправленного проведения комплексного лечения.

### **Вывод**

Наряду с общеклиническими параметрами, оценка уровня реактивной и личностной тревожности, концентрации кортизола, количество натуральных клеток-киллеров позволяют прогнозировать риск формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства приспособительных реакций.

### **Список литературы**

1. Martin E.I., Ressler K.J., Binder E., Nemeroff C.B. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics and Psychoneuroendocrinology // Clin. Lab. Med. 2010. Vol. 30. № 4. P. 865–891. DOI: 10.1016/j.cll.2010.07.006.
2. Maron E., Tõru I., Hirvonen J. et al. Gender differences in brain serotonin transporter availability in panic disorder // J. Psychopharmacol. 2011. Vol. 25. № 7. P. 952–959. DOI: 10.1177/0269881110389207.
3. Коробейникова Л.А. Генетические основы предрасположенности к паническому расстройству // Успехи современной биологии. – 2012. – Т. 132, № 1. – С. 21-35.
4. Воробьева О.В. Роль эмоционального стресса в развитии панического расстройства // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – № 4. – С. 48-51.
5. Атаманов А.А. Конституциональные предпосылки панического расстройства и роль характера больных в факторной модели заболевания / А.А. Атаманов, В.Д. Менделевич // Психическое здоровье. – 2011. – Т. 9, № 5 (60). – С. 46-52.

6. Семке В.Я. Панические расстройства: клиника, факторы риска, лечение / В.Я. Семке, И.А. Погосова, В.А. Погосов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. – 191 с.
7. Никитина В.Б. Иммунологическая характеристика пациентов с расстройствами адаптации на стадии невротической реакции / В.Б. Никитина, О.А. Лобачева, Т.П. Ветлугина // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (14), № 3 (1). – С. 110-112.
8. Факторы воспаления и иммунофенотипы при расстройствах адаптации / Т.П. Ключник [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 118 (3). С. 83-88. DOI: 10.17116/jnevro20181183183-88.
9. McKim D.B., Weber M.D., Niraula A. et al. Microglial recruitment of IL-1 $\beta$ -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety // Mol. Psychiatry. 2017. № 4. DOI: 10.1038/mp.2017.64.
10. Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости / Т.П. Ветлугина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С. 7-12.
11. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: справочник практического психолога. – М.: Эксмо, 2005. – 992 с.
12. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестник РАМН. – 2014. – № 9–10. – С. 102-109.
13. McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // Brain. Res. 2000. Vol. 886. № 1–2. P. 172–189.
14. Психофизиологические особенности панического и генерализованного тревожного расстройства / С.А. Гордеев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 11-14.
15. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе / Е.А. Корнева [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – № 3. – С. 217-229.
16. Способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания: пат. 2644309 Рос. Федерация / В.Б. Никитина, Т.В. Казенных, А.А. Иванова и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ); заявл. 07.12.2016; опубл. 08.02.2018, Бюл. № 4. 11 с.