

Взаимосвязи психологического и иммунологического статуса у больных бронхиальной астмой с алекситимией

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

V.M.Provotorov, S.G.Morozov, O.V.Kamplitskaya

Relationships between psychological and immune status of asthma patients with alexithymia

Summary

Personal features, immune reactivity of autoantibodies and anti-idiotypic antibodies against brain proteins (S100b, GFAP, MP65 and NGF) using the immune enzyme assay were analyzed in 50 asthma patients. The study revealed numerous correlations between psychological and immune parameters which indicate complex relationships between the main adaptive (nervous, immune and humoral) systems. Psychological disorders in asthma patients correlated with the changes of the immune homeostasis. This could be considered as an appearance of the unity of the psychic and the somatic processes.

Резюме

Обследованы 50 больных бронхиальной астмой (БА), была проведена оценка психологического профиля личности и определение иммунореактивности сывороточных аутоантител, а также соответствующих антиидиотипических антител к белкам мозга (S100b, GFAP, MP65 и ФРН), с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование показало наличие множества корреляций психологических и иммунохимических показателей, что указывает на наличие сложных взаимосвязей между основными адаптационными системами организма (нервной, гуморальной и иммунной). У больных БА психологические расстройства нашли свое отражение в изменениях регуляторного иммунного гомеостаза, что можно рассматривать в качестве одной из характеристик единства психики и соматики.

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний современного человека [1]. В настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, в патогенезе которого тесно взаимодействуют соматические и нервно-психические факторы. За время болезни у пациентов складывается определенное отношение к собственному состоянию, чаще всего это астенодепрессивная, ипохондрическая, фобическая и анозогнозические реакции. У 19–51 % больных имеет место психогенная провокация приступа [2].

Результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований подтверждена роль алекситимии в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы [3, 4]. Алекситимия является психологической характеристикой индивида, определяемой следующими когнитивно-аффективными особенностями:

- 1) затрудненностью в идентификации и описании собственных чувств;
- 2) трудностью в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями;
- 3) сниженной способностью к символизации, о чем свидетельствует бедность фантазии и других проявлений воображения;
- 4) фокусированием в большей степени на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях [5].

Алекситимия отражает не только предрасположенность для психосоматической патологии, но и несет существенную прогностическую информацию в плане течения заболевания и эффективности терапии [6]. Таким образом, в настоящее время, наряду с воспалительным процессом, определяющим клиническую картину БА, заслуживают внимания и психические факторы, влияющие на течение заболевания, в связи с чем выдвигается задача дальнейшего изучения таких факторов в их взаимосвязи с симптомами БА [7].

В области иммунологии ряд работ последних лет посвящен исследованиям аутоантител к белкам мозга в норме и патологии [8].

Отмечено, что существуют определенные границы нормы концентрации сывороточных антител к белкам нервной ткани и антиидиотипических аутоантител, которые необходимы для осуществления нормальных физиологических функций. Повышение или снижение их концентрации ведет к дисфункциям общего гомеостаза и развитию патологических состояний [9].

Аномальные изменения концентрации аутоантител к нейроантигенам могут быть чувствительными маркерами нарушений, возникающих под действием острых и, особенно, хронических стрессовых воздействий, которые приводят к состоянию психичес-

кой дезадаптации и сопровождаются психосоматическими нарушениями [9].

В связи с этим представляется актуальным исследовать сывороточную иммунореактивность к белкам нервной ткани у больных БА.

Цель работы — изучение психологического и иммунологического статуса больных БА с последующей разработкой эффективных методов психотерапевтической и медикаментозной коррекции.

Материалы и методы исследования

Обследованы 50 больных БА смешанной формы, 35 женщин и 15 мужчин в возрасте от 20 до 63 лет (средний возраст 41,5 года), в стадии обострения, которые были госпитализированы в пульмонологическое отделение МУЗ ГКБ № 9 г. Воронежа в период 2003–2005 гг. Легкая персистирующая БА была диагностирована у 15 больных, средней степени тяжести — у 28, тяжелая кортикозависимая форма — у 7 пациентов. Всем больным было проведено полное клинико-функциональное обследование.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей: 10 мужчин и 20 женщин в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст 38 лет).

Алекситимию изучали с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS), предложенной G. Taylor (1984) и адаптированной в Психоневрологическом институте им. В.М.Бехтерева (1994). Алекситимичными считали больных, набравших 74 балла и более, а неалекситимичными — набравших менее 62 баллов. Группу неопределенности составили пациенты, набравшие от 63 до 73 баллов. Предельное теоретическое распределение баллов — от 26 до 130.

Психологический статус изучали с помощью сокращенного варианта методики многостороннего исследования личности (СМОЛ), шкалы личностной и ситуативной тревожности Спилберга—Ханина. Результаты методики относятся не только к психодинамическим особенностям личности, но и к общему вопросу связи параметров реактивности и активности личности, темперамента и характера.

Для оценки уровня депрессии применялась шкала Цунга (Zung W.W.K., Durham N.C., 1965).

Иммунологическое исследование включало определение иммунореактивности сывороточных аутоантител (а-АТ) к нейротрофическому фактору серотонинергических нейронов (S100b), белку промежуточных филаментов астроцитов (GFAP), мембранному белку из семейства интегринов (MP65) и трофическому фактору для центральных и периферических холинергических нейронов и лимфоидных клеток (ФРН); а также соответствующих антиидиотипических антител (АИАТ). Исследование проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), в модифицированном варианте [9]. Для работы использовали кровь, взятую натощак из локтевой вены у больных до приема лекарственных препаратов. Сыворотку получали при отстаивании

цельной крови при температуре +4 °С в течение 3–4 часов с последующим центрифугированием при 3 000 g в течение 30 мин. Полученную сыворотку подвергали однократной заморозке до проведения ИФА. Уровень исследуемых антител оценивали в процентах относительно реакции эталона. В качестве эталона использовали сыворотку клинически здорового донора, по концентрации исследуемых аутоантител и антиидиотипических антител близкую к средним значениям в популяции. Как известно, существование идиотипов и антиидиотипов является условием саморегуляции и функционирования иммунной системы (Holberg et al., 1984). Набор антигенов был выбран в связи с тем, что изменение концентрации а-АТ и АИАТ к исследуемым белкам является информативным показателем патологических изменений в нервной системе человека и может успешно применяться в клинике для диагностики и прогнозирования риска развития нервно-психических заболеваний.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ *Statgraphics for Windows* с использованием пакета непараметрических и параметрических критериев, кластерного анализа (*k-means*).

Полученные результаты и их обсуждение

В основной группе алекситимичными был признан 21 (42 %) больной, неалекситимичными — 12 (24 %), к зоне неопределенности отнесены 17 (34 %) пациентов. Средний балл по шкале алекситимии составил $71,5 \pm 1,18$. В контрольной группе более 74 баллов по TAS набрали 5 человек (16,7 %), менее 62 баллов — 18 (60 %). К зоне неопределенности отнесены 7 (23 %) обследованных. Средний балл алекситимии — $60,1 \pm 1,9$. Различия между основной и контрольной группами статистически значимо ($p < 0,01$). У пациентов, страдающих тяжелой формой БА, средний балл алекситимии был выше, чем у больных БА средней тяжести ($78,6 \pm 2,1$ и $71,6 \pm 1,7$ балла, соответственно, $p > 0,05$). Длительность заболевания не влияла на выраженность алекситимических черт. У больных, постоянно принимающих ГКС в таблетированной форме, показатель алекситимии ($74,8 \pm 1,7$ балла) был достоверно выше, чем у независимых от кортикостероидов ($66,2 \pm 1,6$ балла, $p < 0,05$). Высокий процент встречаемости алекситимии в группе больных объясняется наличием сверхсильного раздражителя, которым является БА, ведущая к психическому и социальному неблагополучию пациента. Несмотря на отрицание некоторыми специалистами значимости алекситимии, что обусловлено отсутствием адекватных методов исследования феномена и крайне противоречивыми результатами имеющихся методов экспериментальной психологической диагностики, ряд авторов высоко оценивает вклад алекситимии в динамику развития заболевания. Так, по мнению С.Н. Мосолова и Н.Д. Се-

меновой, алекситимия не только отражает предрасположенность для психосоматической патологии, но и играет существенную роль в прогностической оценке течения заболевания в целом и эффективности терапии.

Тревога является центральным механизмом в формировании психогенного комплекса и становится ведущим звеном при прогрессировании заболевания, когда истощаются компенсаторные механизмы и проявляются черты аутизации, психопатизации личности с отчуждением и уходом в болезнь. С помощью психометрического теста Спилберга–Ханина мы проанализировали показатели ситуативной и личностной тревожности (СТ и ЛТ). Средние значения ЛТ и СТ были достоверно выше у алекситимичных больных по сравнению с неалекситимичными, составляя у алекситимиков $43,5 \pm 1,2$ и $46,1 \pm 1,2$ балла, соответственно, у неалекситимиков — $35,3 \pm 1,4$ и $36,8 \pm 1,5$ балла ($p < 0,05$). Высокие значения показателей ЛТ как свойства личности, определяющего индивидуальные особенности реагирования на фрустрацию и СТ как показателя актуального личностного состояния, отражающего приспособительную реакцию личности на действие стрессовых факторов, свидетельствовали о высокой чувствительности к стрессу у больных БА.

Клинико-психопатологический анализ позволил выявить больных БА с достоверно ($p < 0,05$) отличимыми по тяжести депрессивными расстройствами. Причем нарушения настроения сочетались с астеническими, тревожными, истерическими и ипохондрическими проявлениями, а также с иными нарушениями невротического регистра — слабостью, быстрой утомляемостью, повышенной раздражительностью, расстройствами сна и аппетита, что оказывало влияние на развитие и прогрессирование основного заболевания.

Следующий этап исследований был направлен на определение показателей функционирования систем, поддерживающих гомеостатическое состояние организма при стрессовых нагрузках. Согласно ранее полученным данным [9], физиологическое содержание сывороточных а-АТ и АИАТ к белкам нервной ткани S100b, GFAP, MP65 и ФРН соответствует, по сравнению с реакцией эталона, использованного в данной работе, значениям от -20 до $+45$ ($p < 0,01$).

При проведении анализа значений исходного уровня иммунореактивности к изучаемым белкам, мы выделили 3 кластера: с низким, средним и высоким значением иммунореактивности.

Первый кластер характеризовался в целом низкими значениями иммунореактивности а-АТ (от $-5,6$ до $-16,4$) и АИАТ (от $-5,2$ до $-14,7$).

Второй кластер характеризовался средними значениями иммунореактивности а-АТ (от $+10,2$ до $+50,4$) и АИАТ (от $+12,3$ до $+54,0$).

Третий кластер имел в целом высокие значения иммунореактивности а-АТ (от $+91,3$ до $+185,6$) и АИАТ (от $+56,1$ до $+136,8$).

Для первого и второго кластеров отмечена примерно одинаковая иммунореактивность а-АТ и АИАТ ко всем изучаемым белкам в пределах эталонных значений. Для третьего кластера отмечен не только повышенный уровень а-АТ и АИАТ ко всем белкам, но и асинхронность показателей иммунореактивности а-АТ и соответствующих АИАТ, что характеризует дисбаланс в отношении а-АТ и АИАТ в этой подгруппе и подтверждается повышением коэффициента отношения а-АТ к АИАТ и коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания БА ($p < 0,05$).

Оценка профиля алекситимии у пациентов в выделенных кластерах с помощью TAS позволила выявить достоверные отличия уровня алекситимии. Так, при парном сравнении, для 3-й подгруппы уровень алекситимии был достоверно выше, чем для 2-й и 1-й подгрупп ($p < 0,05$) (табл. 1).

При оценке полученных данных методом дисперсионного анализа была выявлена связь между уровнем а-АТ к белку GFAP и длительностью заболевания. В соответствии с длительностью заболевания больные были разделены на группы: до 2 лет, от 2 до 5 лет, свыше 5 лет (табл. 2).

Результаты дальнейших исследований подтвердили связь содержания а-АТ и АИАТ к белкам нервной ткани и отдельных психологических показателей у больных БА. Была обнаружена достоверная положительная связь между возрастом начала заболевания и содержанием а-АТ к белку S100b ($r = 0,43$), близкая к достоверной положительная связь содержания АИАТ к ФРН ($r = 0,30$) и тенденция к подтверждению связи содержания а-АТ к S100b и нарушением сна в виде бессонницы ($r = 0,45$). Отрицательная корреляция была подтверждена для содержания а-АТ к MP65 и работоспособности ($r = -0,36$), близкая к достоверной отрицательная корреляция — для уровня а-АТ к S100b и а-АТ к GFAP и выраженности ипохондрии ($r = -0,33$ и $-0,37$, соответственно). Суточные колебания настроения оказались положительно зависимы от содержания АИАТ к ФРН, отрицательно — от АИАТ к GFAP и а-АТ к MP65 ($r = 0,41$; $-0,34$; $-0,54$ соответственно). Суммарный показатель оценки депрессии отрицательно коррелировал с содержанием а-АТ и АИАТ к MP65 и ФРН ($r = -0,43$; $-0,41$, соответственно).

Таблица 1
Взаимосвязи исходной сывороточной иммунореактивности а-АТ к белкам S-100b, GFAP, MP-65, ФРН с алекситимией

Кластеры (число больных)	Средние уровни		Уровень алекситимии
	а-АТ	АИАТ	
1. (n = 14)	-11	-10	68,3 ± 1,8*
2. (n = 12)	30	33,1	73,4 ± 2,1*
3. (n = 24)	138,4	96,4	77,3 ± 1,3*
Всего 50			

Примечание: * — достоверные отличия между группами по изучаемым параметрам ($p < 0,05$).

Таблица 2
Зависимость между уровнем а-АТ к белку GFAP и длительностью заболевания БА

Группа	Длительность заболевания	Кол-во человек	%	IP	SD	F	P
1-я	До 2-х лет	6	12	4,7	33,45		
2-я	От 2 до 5 лет	9	18	-11	32,07	3,45	0,037
3-я*	Свыше 5 лет	35	70	25,08	44,78		

Примечание: IP — среднее значение иммунореактивности а-АТ к белку GFAP; SD — стандартное отклонение; F — коэффициент Фишера; P — достоверность различий; * — достоверность различий при множественном сравнении по методу Bonfoni ($p < 0,05$).

Результаты исследования продемонстрировали наличие множества корреляционных связей между психологическими и иммунохимическими показателями у больных БА, что подтверждает наличие сложных механизмов непрямым взаимодействия основных адаптационных систем организма (нервной, гуморальной и иммунной). Полученные в ходе работы данные нозологически неспецифичны, указывают на наличие изменений, связанных с нарушением клеточного и гуморального иммунитета под действием хронических стрессовых воздействий, приводящих к состоянию психической дезадаптации и сопровождающихся психосоматическими нарушениями.

Выводы

1. Алекситимия выявляется у 42 % больных БА и у 16,7 % лиц контрольной группы.
2. В результате оценки психологического статуса у больных БА были обнаружены склонность к депрессивному типу реагирования в условиях стресса, сниженный контроль над эмоциями и их недостаточное осознание, астеноипохондрический тип личности.
3. У больных БА психологические расстройства невротического регистра сочетаются с изменениями регуляторного иммунного гомеостаза, что можно рассматривать как свидетельство единства психики и соматики.
4. Полученные данные подтверждают необходимость включения в систему лечебно-профилактических мероприятий у больных БА методов психотерапевтической и психофармакологической коррекции.

Литература

1. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ. Пульмонология 1996; прил.: 48–59.
2. Убайдуллаева А.М., Гафуров Б.Г., Каюмходжаева М.А. Психовегетативные нарушения у больных бронхиальной астмой. Тер. арх., 1996; 68 (3): 44–47.
3. Провоторов В.М., Будневский А.В. Психологические аспекты организации и проведения занятий в "Астма — школе". Пульмонология 2000; 4: 63–67.
4. Провоторов В.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я. и др. Алекситимия в структуре личности больных бронхиальной астмой. В кн.: Современные аспекты пульмонологии. М.; 2000. 272–276.
5. Taylor G.J. Alexithymia: concept, measurement and implications for treatment. Am. J. Psychiatr. 1984; 141 (6): 725–732.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.; 1995. 445–446.
7. Asthma management and prevention. Public health service National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication № 96-3659A December, 1995.
8. Морозов С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (иммунохимическое и клиничко-иммунологическое исследование) Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1997.
9. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина; 2002.

Поступила 26.04.05
© Коллектив авторов, 2006
УДК [616.248-06:616.89-008.43]-092