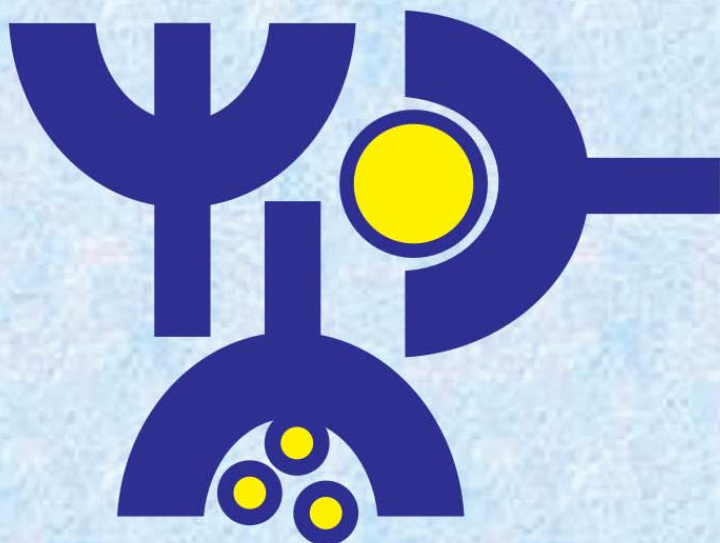


Т. П. ВЕТЛУГИНА, Т. И. НЕВИДИМОВА,
О. А. ЛОБАЧЕВА, В. Б. НИКИТИНА

ТЕХНОЛОГИЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

**Т.П. ВЕТЛУГИНА, Т.И. НЕВИДИМОВА,
О.А. ЛОБАЧЕВА, В.Б. НИКИТИНА**

ТЕХНОЛОГИЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



Издательство Томского университета
2010

УДК 616.89:612.017.1
ББК Р52.54
В39

Рецензенты:

В.В. Климов – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск),

П.П. Балашов – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

**Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А.,
Никитина В.Б.**

В39 Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – 172 с.

ISBN 978-5-7511-1974-4

В монографии сформулированы принципы повышения эффективности лечения психических расстройств с помощью включения в базисные терапевтические программы иммуномодулирующих средств. Приведенные комбинированные схемы терапии направлены на преодоление устойчивости к психофармакологическому лечению, мобилизацию защитных сил организма, превенцию осложнений и затяжного течения заболевания. Анализ литературных и собственных многолетних исследований проведен в рамках выполнения НИР подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)», госконтракты № 06/957 от 24 августа 2007 г., № 06/363 от 2 июня 2008 г., № К-16-НИР/145 от 8 сентября 2009 г.

УДК 616.89:612.017.1
ББК Р52.54

*Издание монографии осуществлено при спонсорской
поддержке ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»*

ISBN 978-5-7511-1974-4

© Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова,
О.А. Лобачева, В.Б. Никитина, 2010

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH
MENTAL HEALTH RESEARCH INSTITUTE

**T.P. VETLUGINA, T.I. NEVIDIMOVA,
O.A. LOBACHEVA, V.B. NIKITINA**

**TECHNOLOGY OF IMMUNOCORRECTION
IN MENTAL DISORDERS**

Publishing House of Tomsk University
2010

UDK 616.89:612.017.1
BBK R52.54
V39

Reviewers:

V.V. Klimov – ScD, Professor, Head of Immunology and Allergology
Department of Siberian State Medical University (Tomsk),
P.P. Balashov – ScD, Professor, Head of Psychiatry, Addiction
Psychiatry and Psychotherapy Department of Siberian State Medical
University (Tomsk)

**Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Lobacheva O.A.,
Nikitina V.B.**

V39 Technology of immunocorrection in mental disorders. –
Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2010. – 172 p.

ISBN 978-5-7511-1974-4

The guide is intended to improve the effectiveness of mental disorders treatment by means of adding immunomodulators into standard therapy. Presented therapeutic interventions may decrease the resistance to psychopharmacological treatment, minimize side effects, improve defensive forces of the organism and prevent protracted course of the disease. Analysis of literature and our own many-year investigations has been conducted within subprogram of scientific-investigative work «Mental Disorders» of federal targeted program «Prevention and efforts to reduce socially significant diseases (2007-2011)», State Contracts № 06/957 from August 24, 2007, № 06/363 from June 02, 2008., № K-16-NIR/145 from September, 2009.

**UDK 616.89:612.017.1
BBK R52.54**

*Issuing of monograph has been accomplished
with sponsoring support of SPF «Materia Medica Holding»*

ISBN 978-5-7511-1974-4

© T.P. Vetlugina, T.I. Nevidimova,
O.A. Lobacheva, V.B. Nikitina, 2010

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях высокой интенсификации научно-технических достижений, сложнейших преобразований в социально-экономической жизни общества, все возрастающей напряженности в межличностных отношениях неизбежно усиливается нагрузка на нервно-психическую сферу человека и увеличивается риск формирования психических расстройств.

Важнейшая роль в поддержании гомеостаза в норме и при психической дезадаптации принадлежит нейроэндокринной и иммунной системам, психо- и иммунопатология тесно взаимосвязаны. Нарушения нейроиммунного взаимодействия оказывают негативное влияние на течение психического заболевания, утяжеляя клиническую картину, снижая эффективность терапии. Лекарственный патоморфоз психических заболеваний, рост числа стертых форм приводят к увеличению количества больных, резистентных к общепринятым психофармакологическим средствам, что делает поиск новых препаратов и методов терапии психических расстройств насущной задачей современной медицинской науки.

Одним из направлений решения данной задачи является разработка оптимальных схем терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов. Эти подходы включают изучение иммунологических факторов риска формирования терапевтически неблагоприятных вариантов течения психических расстройств, клинико-лабораторный анализ нарушений межсистемного взаимодействия, коррекцию выявленных нарушений с помощью включения в базисные терапевтические программы иммуномодулирующих и немедикаментозных средств, оказывающих опосредованное влияние на иммунитет. Целью разрабатываемых схем может быть преодоление устойчивости к базисному лечению, мобилизация защитных сил организма, превенция осложнений и затяжного течения заболевания, в конечном итоге – повышение эффективности терапии непсихотических и психотических психических расстройств.

Клинико-психопатологическое обследование пациентов в наших исследованиях проводили сотрудники отделений пограничных состояний (научный руководитель – директор института академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ В.Я. Семке), эндогенных расстройств (научный руководитель – д.м.н, профессор А.В. Семке), аддиктивных (научный руководитель – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Н.А. Бохан) и аффективных состояний (научный руководитель – д.м.н. Е.Д. Счастный) клиники НИИПЗ СО РАМН (главный врач – заслуженный врач РФ Л.П. Якутенок, заместитель главного врача – д.м.н. В.Ф. Лебедева). Результаты исследований отражены в совместных публикациях и патентах.

Глава 1 **ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

1.1. Иммунореабилитация и виды иммунотерапии

Исторически первоначально возникло понятие «иммунотерапия», когда лечение той или иной патологии проводили иммунологическими методами с использованием специфических сывороток, анатоксинов, вакцин. Затем возникла проблема пересадки органов и тканей, аутоиммунных расстройств. Необходимо было затормозить нормальное функционирование иммунной системы, чему отвечало понятие «иммуносупрессия». Снижение защитных функций иммунитета, формирование вторичных иммунодефицитов в результате перенесенных инфекций, длительной терапии кортикостероидами и антибиотиками, действия химических и физических факторов, стресса и других неблагоприятных факторов поставили вопрос о стимуляции иммунной системы и введении термина «иммуностимуляция». Однако это понятие не могло служить методологической базой для дифференцированного влияния на определенные звенья иммунитета. Внедрение в практику понятия «иммунокоррекция» было объективным итогом развития иммунотерапии. С помощью такого подхода можно осуществить коррекцию иммунных нарушений и вывести систему иммунитета на новый уровень функционирования, приближенный к норме. В настоящее время в клинической иммунологии чаще всего употребляются понятия «иммунотерапия» и «иммунореабилитация». Последнее получило широкое распространение и развитие во многих научных и клинко-диагностических центрах.

Р.И. Сепиашвили (1998) анализирует определения «иммунореабилитации», предложенные Н.Г. Арцимович, Е.А. Корневой, В.М. Манько, А.А. Михайловой и другими авторами. Обобщая эти определения, в целом можно сказать, что под иммунореабилитацией понимается комплекс медикаментозных и немедикаментозных мероприя-

тий, направленных на восстановление (нормализацию) функциональных способностей иммунной системы, создание устойчивого динамического ее равновесия с другими системами организма, активацию процессов саногенеза и адаптации для достижения полного выздоровления пациента (при остром течении болезни) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии (при хронической ее форме).

Основные направления иммунореабилитации включают *патогенетическую иммунореабилитацию*, применяемую при первичных иммунодефицитах, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, при трансплантации органов и тканей, и *вторичную иммунореабилитацию* – при любых патологических процессах. При психических расстройствах иммунореабилитация является вторичной и вместе с тем патогенетически обоснованной, поскольку она направлена на восстановление нарушенного взаимодействия между нервной и иммунной системами – важнейшего патогенетического механизма этих расстройств (Семке В.Я. и др., 2003; Ветлугина Т.П. и др., 2000; 2008).

Методы иммунотерапии можно условно разделить на *собственно иммунотерапию*, при которой для коррекции тех или иных нарушений иммунитета применяют иммуноактивные (иммунотропные) препараты (иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, иммуносупрессоры), и на *экстраиммунотерапию* – комплекс методов и приемов, опосредованно влияющих на иммунитет (детоксикация, общеукрепляющая терапия, фитотерапия, физиотерапия, психотерапия, иглорефлексотерапия, ароматерапия, санаторно-курортное лечение и другие мероприятия, повышающие общую резистентность организма).

При назначении в комплекс терапии больных иммуноактивных препаратов следует руководствоваться основными принципами иммунореабилитации (Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А., 1999; Сепиашвили Р.И., 2000; Нестерова И.В. и др., 2002):

- постановка достоверного клинического диагноза и определение степени иммунной патологии, основанных на выявлении клинических признаков иммунной недостаточности, данных лабораторного иммунологического обследования с обязательным учетом сопутствующих соматических заболеваний;

- индивидуальный подбор иммунотропных препаратов в зависимости от степени иммунных нарушений. Некорректное применение иммуноактивных препаратов (в частности, использование низкоиммуногенных вакцин или сильнейших индукторов интерферона)

способно нанести вред больному, например, запустить тяжелый аутоиммунный процесс или приостановить продукцию собственных интерферонов;

- терапия иммуноактивными препаратами, которая, как правило, проводится на фоне патогенетической терапии и входит в комплексные программы лечения больных; возможно их назначение в виде монотерапии после проведения реабилитационных мероприятий при неполном выздоровлении;

- выбор комплексной иммунореабилитации, которая сочетает применение иммуностропных препаратов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, и методов экстраиммунного воздействия, способствующих восстановлению функции иммунной системы опосредованно;

- методы иммунореабилитации должны быть комплексными, дифференцированными и рациональными, последовательными и дозированными, не превышающими адаптационные возможности больного.

1.2. Основные иммуноактивные препараты

Стремительное развитие иммунологии за последние годы привело к появлению новых лекарственных препаратов, обладающих иммуностропными свойствами. Еще совсем недавно арсенал используемых в практике иммуноактивных препаратов был ограничен. Так, например, в справочнике М.Д. Машковского «Лекарственные средства» (1994) иммуноактивные препараты представлены всего 19 лекарственными средствами в главе «Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры)» и подразделяются на препараты, стимулирующие процессы иммунитета, и иммунодепрессивные препараты (иммуносупрессоры).

В настоящее время в практике здравоохранения России используется широкий спектр иммунобиологических препаратов: вакцины, иммуноглобулины, бактериофаги, цитокины и др. Существует большое количество классификаций иммуноактивных препаратов. Их подразделяют на подгруппы по происхождению, способу получения, химической структуре, влиянию на звенья иммунной системы и т.д. Чаще всего выделяют биологические препараты (микробного, вирусного, грибкового, растительного, животного происхождения,

клетки культуры тканей) и химические вещества природного происхождения или химически синтезированные. По происхождению иммуностропные лекарственные средства можно разделить на три группы: полимерные, экзогенные и эндогенные (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1996; Хаитов Р.М. и др., 1998).

В классификации J.W. Hadden (1993) используется патогенетический подход, предусматривающий действие иммуностимуляторов на основные звенья иммунной системы. Необходимость такой классификации диктуется запросами практики, поскольку клинико-иммунологическая разнородность иммунопатологических состояний определяет дифференцированный подход к терапии. Однако попытка разделения иммуностимуляторов по избирательности действия осложняется отсутствием селективности эффектов существующих препаратов.

В основу классификации иммуностимулирующих средств В.С. Ширинского (1997) положены свойства иммуноактивных препаратов по относительной избирательности фармакодинамического эффекта. В соответствии с этой классификацией все препараты подразделяются по преимущественному влиянию на основные популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток и неспецифические факторы защиты. Примеры некоторых из существующих классификаций приведены в табл. 1.

Таблица 1

Классификации иммуноактивных препаратов

Авторы	Группы препаратов
1	2
В.С. Ширинский (1997)	Препараты, преимущественно воздействующие на неспецифические факторы защиты; препараты, преимущественно воздействующие на моноциты/ макрофаги; препараты, преимущественно стимулирующие Т-лимфоциты; препараты, преимущественно влияющие на В-лимфоциты; препараты, преимущественно влияющие на цитотоксические клетки
В.В. Климов (2004)	Истинные иммуномодуляторы, компенсирующие иммунорегуляторные дефекты, являются нативными экстрактами иммунных органов (иммуноцитомединами); стимуляторы неспецифической резистентности (восстанавливающие эубиоз слизистых, стимуляторы фагоцитоза, стимуляторы естественной цитотоксичности натуральных киллеров); иммунокорректоры с дифференциальным действием на иммунную систему с проиммуногенным эффектом и с протолерогенным эффектом

Продолжение табл. 1

1	2
И.В. Нестерова (2002)	Тимические факторы (гормоноподобные тимические факторы и синтетические тимомиметики); препараты, восстанавливающие гуморальный иммунитет (внутривенные иммуноглобулины для пассивной заместительной иммунотерапии и препараты, модулирующие гуморальный иммунитет); препараты, восстанавливающие систему макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов; интерфероны; цитокины; синтетические препараты с поливалентными эффектами

Различные классификации иммунотропных препаратов представлены в ряде монографий и справочников (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1996; Ширинский В.С., 1997; Добрица В.П. и др., 2001; Нестерова И.В. и др., 2002; Михайленко А.А. и др., 2004; Новиков Д.К., 2005; Сизякина А.П., Андреева И.И., 2005; Климов В.В. и др., 2006).

В настоящем разделе приводится наиболее важная информация об основных иммуноактивных препаратах, используемых в различных областях клинической медицины, за исключением известных средств (Справочник по иммунотерапии для практического врача, 2002). Согласно достаточно условной классификации описываются иммуноактивные препараты, которые являются истинными иммуномодуляторами, и препараты других групп, которые, кроме своего основного биологического механизма действия, обладают выраженными в большей или меньшей степени иммунотропными свойствами (табл. 2).

Таблица 2

Группы иммуноактивных препаратов

Группы	Иммуноактивные препараты
1	2
Антигены	Вакцины; аутовакцины первого поколения (пирогенал, продигозан); аутовакцины, восстанавливающие эубиоз слизистых ЖКТ (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, энтерол, флони-вин, линекс, нутролин В, хилак, ацилакт); аутовакцины, восстанавливающие эубиоз слизистых бронхолегочной системы (рибомунил, бронхомунал, ИРС-19, имудон); аутовакцины, восстанавливающие эубиоз слизистых мочеполовой системы (солкотриховак, солкоуровак)

Продолжение табл. 2

1	2
Глобулины	Полиспецифические низкоочищенные иммуноглобулины (гамма-глобулин и др.); высокоочищенные иммуноглобулины (сандоглобулин, интроглобулин); специфические антисыворотки
Цитокины	Интерфероны (гамма-интерферон, интрон А, реаферон, лейкоинтерферон, виферон, вэллферон, иммунерон, эгиферон, берофор, ипрек); интерлейкины (ронколейкин, бета-лейкин); индукторы интерферогенеза (амиксин, ридостин, арбидол, ларифан, полудан)
Пептиды	Пептиды тимуса (Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, вилозен) и их аналоги (тимоген, имунофан); пептиды костного мозга (миелопид) и их аналоги; олигопептиды (ригин, даларгин); мурамилдипептиды и их аналоги (ликопид)
Синтетические иммуноактивные препараты	Циклоферон, неовир, полиоксидоний, галавит, гроприносил, лентинан, крестин, леван, диуцифон, иммутиол, соединения имидазола
Растительные иммуномодуляторы	Экстракты эхинацеи (иммунал, эстифан, эсберитокс), табебун, рейши, водорослей (кламин), алпизарин

В табл. 3 нами обобщены основные биологические характеристики ряда препаратов, наиболее часто используемых в клинической практике для коррекции иммунных нарушений. Их иммуотропная направленность относительна, поскольку, действуя на определенные звенья системы иммунитета, они так или иначе приводят к модуляции всей системы.

Таблица 3

Основные биологические свойства иммуноактивных препаратов

Препараты	Биологические свойства
1	2
Пептиды тимуса	
Т-активин	Восстанавливает функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток, нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе α - и γ -интерферона

Продолжение табл. 3

1	2
Тималин, тимоптин, тимактид	Регулируют количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов, стимулируют реакции клеточного иммунитета, активируют фагоцитарную функцию нейтрофилов, стимулируют процессы регенерации и кроветворения, улучшают течение процессов клеточного метаболизма
Тимостимулин	Способствует нормализации количества и функциональной активности Т-лимфоцитов
Вилозен	Стимулирует пролиферацию и дифференциацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие гиперчувствительности немедленного типа
Синтетические аналоги естественных гормонов тимуса	
Тимоген, бестим, тимопэтин, α1-тимозин	Усиливают процессы дифференцировки лимфоидных клеток, стимулируют колониобразующую активность клеток костного мозга, индуцируют экспрессию дифференцировочных рецепторов на лимфоцитах, нормализуют количество и соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров
Имунофан	Обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием, вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений
Пептиды костного мозга	
Миелопид	Регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов, стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, способствует восстановлению ряда других показателей гуморального иммунитета
Олигопептиды	
Ригин	Сходный с тафцином пептид, стимулирующий фагоцитоз; выделен впервые из IgG человека
Мурамидипептиды	
Ликопид	Способствует активации, пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, усиливает секреторную активность макрофагов, синтез противовоспалительных цитокинов, экспрессию HLA-DR-антигенов, фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, увеличивает цитотоксический эффект естественных киллеров
Аутовакцины (смесь лизатов бактерий)	
Бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, энтерол флони-вин, линекс нутролин В, хилак ацилакт	Восстанавливают зубиоз слизистых ЖКТ

Продолжение табл. 3

1	2
Рибомунил, бронхомунал	Восстанавливают эубиоз слизистых бронхолегочной системы, стимулируют функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, выработку цитокинов, усиливают фагоцитарную активность макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов
ИРС-19, имудон	Активируют фагоцитоз, способствуют увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышают выработку лизоцима, интерферона и секреторного иммуноглобулина А
Интерфероны	
Гамма-интерферон	Активирует функции макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов; повышает эффективность презентации антигенов; подавляет продукцию IgE; блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, оказывает цитотоксическое воздействие на вирусинфицированные клетки
Интрон А	Усиливает фагоцитарную активность макрофагов и специфическую цитотоксичность лимфоцитов в отношении клеточных мишеней, подавляет репликацию вирусов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Реаферон, генферон	Рекомбинантные $\alpha 2\beta$ -интерфероны, идентичны человеческому лейкоцитарному $\alpha 2\beta$ -интерферону. Обладают противовирусным и иммуномодулирующим действием, ингибируют репликацию и транскрипцию вирусов, хламидий
Лейкинферон, эгиферон	Иммуномодулирующее действие обусловлено стимулированием активности макрофагов и естественных киллерных клеток
Виферон	Рекомбинантный человеческий интерферон $\alpha 2\beta$. Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Усиливает активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарную активность, дифференцировку В-лимфоцитов, экспрессию антигенов МНС I и II типа
Вэллферон	Смесь подтипов человеческого интерферона альфа. Обладает противовирусной, иммуномодулирующей активностью, повышает цитотоксический эффект Т-киллеров, активность естественных киллерных клеток и макрофагов
Интерлейкины	
Ронколейкин	Рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного ИЛ-2. Направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса; на цитолитическую активность натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов

Продолжение табл. 3

1	2
Бета-лейкин	Интерлейкин-1бета. Индуцирует выработку колониестимулирующих факторов, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток различных ростков кроветворения; увеличивает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов
Индукторы интерфероногенеза	
Циклоферон	Меглумина акридонацетат. Активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров; стимулирует продукцию интерферонов альфа, бета и гамма, активирует синтез «ранних» интерферонов
Арбидол	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат. Обладает интерферон-индуцирующими свойствами, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов; действует на ранних стадиях вирусной репродукции, ингибирует поверхностный вирусный белок
Ридостин	Рибонуклеиновая кислота (ДС РНК) киллерных штаммов дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Индуктор синтеза интерферона, стимулирует фагоцитоз, повышает устойчивость организма к инфекциям
Амиксин	Дигидрохлорид 2,7-бис-[2(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она. Индуцирует синтез интерферона, стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, восстанавливает соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров
Ларифан	Рибонуклеиновая кислота, выделенная из бактерий <i>E. coli</i> , инфицированных бактериофагом. Усиливает гуморальный иммунитет при первичном иммунном ответе, ускоряет РБТЛ, синтез ДНК Т-клетками и образование цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует активность НК-клеток, синтез цитокинов (ИЛ-1), интерферонов
Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот. Стимулирует выработку эндогенного интерферона (в основном интерферона-альфа)
Синтетические иммуноактивные препараты	
Галавит	Производное фталгидрозида. Действует на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета: регулирует синтез интерлейкинов и интерферонов, пролиферативную активность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, активирует фагоцитоз и микробицидную систему нейтрофилов, повышает неспецифическую защиту организма

Продолжение табл. 3

1	2
Неовир	Оксодигидроакридинилацетат натрия. Активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги; нормализует соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, снижает продукцию ФНО, активирует естественные киллерные клетки; стимулирует фагоцитоз и образование активных форм кислорода, усиливает синтез интерферона-альфа
Гроприносил	Инозин* пранобекс. Блокирует размножение вирусных частиц путем повреждения их генетического аппарата, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование цитокинов
Полиоксидоний	Полиэтиленпиперазин с высоким молекулярным весом. Оказывает прямое действие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование и продукцию цитокинов, оказывает дезинтоксикационное действие, повышает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций
Иммуномодуляторы растительного и животного происхождения	
Экстракт эхинацеи, иммунал	Активируют преимущественно клеточный иммунитет, стимулируют фагоцитарную активность макрофагов и хемотаксис гранулоцитов, способствуют высвобождению цитокинов, увеличивают продукцию ИЛ-1 макрофагами, ускоряют трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, усиливают антителообразование и Т-хелперную активность
Алпизарин	Тетрагидроксиглюкопиранозилксантен. Оказывает иммуностимулирующее действие на клеточный и гуморальный иммунитет, индуцирует продукцию гамма-интерферона
Деринат	Дезоксирибонуклеат натрия (вытяжка из молок осетровых рыб), активирует клеточный и гуморальный иммунитет, оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекций, стимулирует процессы регенерации

Следует обратить внимание на то, что терапия с использованием сильнодействующих цитокинов, особенно интерферонов и интерлейкинов, требует осторожности и постоянного контроля состояния больного, слежения за динамикой иммунного статуса. Препараты этого класса применяются, как правило, при тяжелых хронических инфекциях, гнойно-септических осложнениях после хирургических вмешательств, аутоиммунных процессах, злокачественных опухолях.

Существуют лекарственные препараты других групп, которые, кроме своего основного биологического действия, опосредованно влияют на систему иммунитета (экстраиммунотерапия). В табл. 4

представлены некоторые из этих средств с краткой характеристикой их биологического действия.

Таблица 4

**Иммуотропные свойства лекарственных препаратов,
непосредственно не относящихся к группе иммуномодуляторов**

Биологическая активность	Препараты
Препараты, активирующие обмен веществ в тканях и стимулирующие процессы регенерации	Метилурацил, пентоксил, лейкоген, милдронат
Средства, влияющие на электролитный и минеральный обмен	Кальцитоники, диуретики, препараты цинка
Адаптогены растительного, животного, грибкового происхождения	Экстракты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой, пантокрин, пантогематоген, милайф
Антиоксиданты и витамины	Цитофлавин, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, ретиноиды, витамин Е и др.
Ферменты	Лизоцим, ларипронт
Энтеросорбенты	СУМС-1, энтеросгель, полифепан
Психотропные препараты	Нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы
Противовоспалительные препараты стероидного и нестероидного ряда	Глюкокортикоиды
Цитостатики	Циклофосфан, хлорбутин, тиофосфамид, проспидин
Антиметаболиты	6-меркаптопурин, 5-фторурацил и др.

1.3. Иммуотропные свойства психофармакологических препаратов

В терапии психических расстройств используется широкий спектр психотропных препаратов, причем при некоторых заболеваниях пациенты принимают эти препараты на протяжении длительного времени. Иммуотропные эффекты являются существенными в спектре действия психофармакологических средств. Известно, что первые производные фенотиазинового ряда, используемые для лечения психозов, были заимствованы из соматической медицины и применялись для лечения туберкулеза, аллергических, аутоиммун-

ных и других заболеваний (Block R.G. et al., 1954; Delay G., Deniker P., 1961). В свою очередь, многие из известных иммуномодуляторов, помимо иммунокорригирующих и сенсибилизирующих свойств, обладают в ряде случаев собственной психотропной активностью.

Психотропные препараты, мишенью которых являются различные рецепторы клеток мозга, через сложные механизмы изменения активности нейротрансмиттерных систем способны оказывать иммуномодулирующий эффект – эфферентное звено нейроэндокринной регуляции иммуногенеза; иммуноактивные препараты, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, через систему цитокинов передают информацию клеткам нервной системы – афферентный путь нейроиммунного взаимодействия (Крыжановский Г.Н. и др., 2003; Девойно Л.В. и др., 2009). Однако и в том, и в другом случае не исключены оба пути нейроиммуномодуляции. Психоактивные препараты, кроме участия в центральных механизмах иммунорегуляции, способны влиять непосредственно на иммунокомпетентные клетки через рецепторы к нейромедиаторам, нейропептидам, присутствующим на иммунocyтах. Некоторые иммуноактивные препараты (тимоген, имунофан, милайф) обладают сочетанным иммуно- и иммуномодулирующим действием, а ряд продуктов иммунокомпетентных клеток, используемых в медицине в качестве иммуномодуляторов (интерлейкины, интерфероны), являются общими молекулами коммуникации между нервной и иммунной системами.

В клинике психических расстройств используются психотропные препараты с различным механизмом действия и разной химической структурой. С наступлением эры нейрорептиков появились работы, посвященные изменениям в клетках крови больных, вызванных, по мнению многих авторов, психотропной терапией. Взгляды на роль психофармакологических препаратов в развитии иммунологических нарушений существенно эволюционировали, но до настоящего времени единого мнения по этому вопросу не выработано. В ряде случаев психофармакологической терапии отводится не столько супрессирующее, повреждающее действие на иммунитет, сколько модулирующее. Это позволяет использовать психотропные средства в терапии некоторых соматических заболеваний с целью коррекции иммунологических нарушений (Райский В.А., 1988; Ветлугина Т.П. и др., 1999; Иванова С.А. и др., 2001). Необходимо также учитывать, что иммунотропные эффекты психофармакологической терапии могут быть диаметрально противоположными в зави-

симости от исходного состояния иммунологических функций организма, индивидуально-типологического реагирования, спектра применяемых препаратов, их дозировок, длительности и схемы использования, способов введения.

Нейролептические средства. Психотропные эффекты нейролептиков обусловлены их способностью блокировать дофаминовые рецепторы мезолимбической и нигростриальной систем ЦНС. Говоря об иммуотропном действии нейролептиков, необходимо коснуться роли нейрохимических структур мозга в регуляции иммунного ответа. Согласно наиболее распространенной концепции дофаминергические системы через ось «гипоталамус–гипофиз–тимус» оказывают стимулирующее действие на иммунный ответ, в то время как серотонинергические системы через «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» подавляют иммунные функции (Идова Г.В. и др., 2001; Девойно Л.В. и др., 2005; 2009; Devoino L. et al., 1987; 1994; Tsao C.W. et al., 1997; Basu S., Dasgupta P.S., 2000; Pellegrino T.S., Bayer B.M., 2002). Влияние дофаминергической и серотонинергической систем на иммунологическую реактивность в итоге определяется нарастанием хелперной или супрессорной активности клеток.

Сведения об иммуотропных свойствах нейролептиков довольно противоречивы. Разными исследователями отмечено как их иммуностимулирующее, так и иммуносупрессивное действие. В 50–60-х годах, в период увлечения аминозинотерапией, часть исследователей склонялись к мнению о благоприятном влиянии нейролептиков на иммунологическую реактивность больных (Ландо Л.И., 1956; Ильинский Ю.А., 1961). Затем появились работы, свидетельствующие об отрицательном эффекте нейролептиков на иммунную систему. M. Knowles et al. (1970) отмечают появление в крови больных лимфоцитов с измененной структурой ядра в результате длительного приема фенотиазиновых препаратов. R.R. Fieve et al. (1966) появление атипичных лимфоцитов в крови больных шизофренией также связывают с нейролептической терапией. М.В. Миколайский (1972) показал, что снижение титра противомозговых аутоантител в период лечения нейролептиками свидетельствует об угнетении иммунологической реактивности.

Ряд исследователей описывают повышение функциональной активности лейкоцитов, угнетение аутоиммунных реакций, при этом нейролептики подавляют клеточный и гуморальный иммунитет только в высоких дозах, в то время как в малых дозах они стимули-

руют антителообразование (Миткевич Т.П., Коляскина Г.А., 1981; Должиков В.И. и др., 1988). По данным одних авторов, аминазин подавляет Е-розеткообразование (Куприянова И.Е., 1988); другие исследователи выявили иммуномодулирующий эффект аминазина и галоперидола (Невидимова Т.И., 1984; 1991; Алликметс Л.Х. и др., 1988), который зависел от дозы препарата и исходного уровня ряда иммунологических параметров. С.Е. Coffey et al. (1983) установили значительное снижение Т-лимфоцитов у больных шизофренией, никогда ранее не получавших нейролептики; после 2 недель нейролептической терапии количество Т-лимфоцитов приближалось к норме. О.А. Никифоровой (1999) показано, что формирование резистентности к психофармакологическим препаратам у больных шизофренией происходит на фоне Т-клеточного иммунодефицита. Снижение Т-лимфоцитов и их популяций на фоне повышения содержания В-лимфоцитов у больных шизофренией, как показано G. Stankovska (2001), является результатом длительной нейролептической терапии.

В табл. 5 и 6 представлены некоторые данные исследований влияния нейролептиков на иммунную систему (Невидимова Т.И., 1991).

Таблица 5

Иммуотропные свойства нейролептиков фенотиазинового ряда

Эффекты	Источники
1	2
Изменение морфологических и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток (преимущественно иммуносупрессивного характера)	Коляскина Г.И., Секирина Т.П., 1990; Lovett C.L. et al., 1978; Shaskan E.G., Lovett E.J., 1980
Влияние на антителообразование: – угнетение; – стимуляция	Ратников В.И. и др., 1985; Шайдаров М.З., 1987; Gajdosova E. et al., 1977
Угнетение активности ЕКК	Ратников В.И. и др., 1984; Шайдаров М.З., 1987
Угнетение макрофагально-моноцитарной системы	Hoita N.E. et al., 1988; Holian A. et al., 1988; Lohr K.M. et al., 1984; Pacchiarini L. et al., 1987
Угнетение ГЗТ и РТПХ в реакции Артюса	Camussi G. et al., 1988
Угнетение пролиферации тимоцитов, влияние на матричную ДНК тимоцитов	Голиков П.П. и др., 1989; Descotes et al., 1985
Влияние на аутоиммунитет: – повышение вероятности аутоиммунных реакций;	Голиков П.П. и др., 1989; Райский В.А., 1988; Ganoso R.T., De Ovieira R.M., 1988; Yang J.S., 1984

Продолжение табл. 5

1	2
– снижение уровня противомозговых антител и клеточных аутоиммунных реакций в процессе лечения больных шизофренией	Коляскина Г.И., Секирина Т.П., 1990; Тоомла О.Х., 1985
Влияние на аллергические реакции: – стимуляция (аминазин-гаптен); – угнетение (антигистаминные свойства)	Машковский М.Д., 1984 Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Машковский М.Д., 1984; Райский В.А., 1988
Влияние на вирусы и противовирусный иммунитет: – хлорпромазин тормозит репликацию вируса клещевого энцефалита, не влияет на вирус простого герпеса; – взаимодействие с вирусом простого герпеса; – динамика гуморального и клеточного противогерпетического иммунитета ассоциирована с психофармакотерапией при шизофрении	Libikova H. et al., 1977 Shader R.I., 1987 Васильева О.А. и др., 1990; Невидимова Т.И., 1986
Влияние на цитокины: – стимуляция интерферона; – восстановление уровня γ -ИФ в процессе нейролептической терапии у больных шизофренией; – ингибция м-РНК, специфичной для γ -интерферона, интерлейкина-2, ФНО; – взаимосвязь продукции и ответа лимфоцитов крови больных шизофренией на интерлейкин-2 с психофармакотерапией	Chimiak-Drozowska E., Rubakowski J., 1987 Найденова Н.Н., 1986 Schleuning M.J. et al., 1989 Коляскина Г.И., Секирина Т.П., 1990; Невидимова Т.И., 1989; Villemain F. et al., 1989
Использование в клинике внутренних болезней: – при аутоиммунных нарушениях (ревматоидный артрит), в дерматологии, при воспалительных процессах, неоплазиях	Райский В.А., 1988; Mortensen P.B., 1987
Влияние на соматические расстройства у психически больных: – положительный эффект при туберкулезе; – возможно обострение холецистита, др. очагов хронических инфекций (тонзиллитов, аднекситов); – модификация риска неоплазий	Ader R., 1989 Райский В.А., Авруцкий Г.Я., 1988 Mortensen P.B., 1987
Зависимость эффекта от дозы препарата, от исходного уровня иммунологических показателей, иммуностимуляция, иммунопротективный эффект	Андросова Л.В., 1990; Должиков В.И. и др., 1988; Коляскина Г.И., Секирина Т.П., 1990; Невидимова Т.И., 1987; Пашук Л.К., Комендантова М.В., 1975; Шайдаров М.З., 1987; Ganguli R., Rabin B.S., 1989; Инсанов А.Б. и др., 1990

Иммуотропность нейролептиков нефенотиазинового происхождения

Препараты	Эффекты	Источники
Бутирофеноны		
Галоперидол	Угнетение ГЗТ Иммуномодулирующее действие: повышение функциональной активности лимфоцитов, угнетение аутоиммунных реакций	Алиев Н.А., 1985; Алиев Н.А., 1988; Девойно Л.В., Альперина Е.Л., 1980; Ратников В.И. и др., 1984; Shaskan E.G., Lovett E.J., 1980; Алликметс Л.Х. и др., 1988; Тоомла О.Х., 1985; Шигаев Н.И., 1986
Триседил, дроперидол	Иммуносупрессивный эффект	Инсанов А.Б. и др., 1990; Кривцов А.Г. и др., 1976
Индолы		
Резерпин	Влияние на гуморальный ответ	Девойно Л.В., Белецкая О.И., 1988; Ратников В.И., Хороших Л.В., 1977
Карбидин	Влияние на клеточный ответ Стимуляция антителообразования	Пашук Л.К., 1979 Кузнецова Н.И. и др., 1989
Другие нейролептики		
Метилксантины	Иммуномодулирующий эффект	Долгов К.Д., 1988
Эглонил	Использование для терапии ревматоидного артрита	Райский В.А., 1988
Лепонекс	Влияние на гранулоциты	Anger B. et al., 1987

В последние годы в психиатрической практике все более широкое применение находят атипичные нейролептики (клозапин, рисперидон, кветиапин, оланзапин и др.), антипсихотические эффекты которых опосредованы действием не только на дофаминергические, но и на другие нейромедиаторные системы (Мосолов С.Н., 2000). Влияние этих препаратов на иммунитет изучено недостаточно, и данные литературы весьма противоречивы.

Несмотря на клинические преимущества атипичных нейролептиков в лечении широкого спектра терапевтически резистентных больных шизофренией, длительная терапия приводит к нейтропении и агранулоцитозу приблизительно в 3 и 0,8% случаев соответственно (Atkin K. et al., 1996). При двойном слепом сравнительном исследо-

вании оланзапина и рисперидона при терапии шизофрении и других психотических расстройств (обследовано 339 пациентов) снижение нейтрофилов отмечено у 4,3 и 0,6% обследованных соответственно (Tran P.V. et al., 1997). Однако не было зарегистрировано ни одного случая преждевременного исключения пациентов из исследования по причине снижения количества нейтрофилов. G.D. Tollefson, A.J. Kuntz (1999) отмечали побочные эффекты от клозапина, включая лейкопению или истинный агранулоцитоз, и необходимость отмены препарата у 17% обследуемых. По данным L. Roubaud et al. (2000) и N. Buchman et al. (2001), применение рисперидона и клозапина у некоторых пациентов может индуцировать серьезную лейкопению и нейтропению, и терапия больных этими препаратами требует гематологического мониторинга. В исследовании P. Zipris et al. (2007) параллельно с высокой эффективностью клозапина в лечении больных шизофренией отмечается возникновение опасных побочных эффектов типа агранулоцитоза, который не зависит от дозы препарата и требует его отмены.

Механизм гематологических побочных эффектов атипичных антипсихотиков до сих пор не ясен, хотя имеется большое количество работ, показывающих *in vivo* и *in vitro*, что агранулоцитоз сопровождается увеличением уровня апоптоза нейтрофилов периферической крови (Williams D. et al., 2000; Iverson S. et al., 2002; Loeffler S. et al., 2003). Наиболее изучены механизмы индукции запрограммированной клеточной гибели при клозапин-индуцированном агранулоцитозе (Loeffler S. et al., 2004), влияние других атипичных нейролептиков на показатели апоптоза практически не исследовано. В то же время в некоторых работах показано протективное действие атипичных нейролептиков в отношении индуцированной клеточной гибели (Qing H. et al., 2003; Wei Z. et al., 2003). В динамике 6-недельной фармакотерапии больных резидуальной шизофренией сероквелом не выявлено ни одного случая агранулоцитоза и нейтропении (Иванова С.А., Семке А.В., 2006). До начала фармакотерапии в группе больных установлено усиление спонтанного апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов по сравнению со здоровыми людьми, что согласуется с данными литературы. В процессе фармакотерапии наблюдается достоверное снижение количества нейтрофилов с морфологическими признаками апоптоза, в то же время содержание лимфоцитов, экспрессирующих FAS-рецептор, и лимфоцитов с фрагментированным ядром достоверно не изменялось.

Результаты исследований по влиянию атипичных антипсихотиков на цитокиновый профиль также противоречивы. S. Rudolf et al. (2002) установили увеличение продукции интерлейкина-2 и гамма-интерферона при инкубации лимфоцитов больных шизофренией с клозапином и галоперидолом *in vitro*. Нейролептическая терапия, по мнению авторов, не является причиной снижения уровней исследуемых цитокинов у больных шизофренией, наблюдаемых *in vivo*. В исследованиях X.Y. Zhang et al. (2005) после 12-недельного лечения рисперидоном выявлено значительное снижение повышенного до начала терапии уровня кортизола параллельно с редукцией негативной симптоматики и снижение повышенной концентрации IL-2 и IL-6 параллельно с положительной динамикой позитивных симптомов. Подобное влияние на повышение уровня IL-2 и IL-6 и на позитивные симптомы установлено после лечения галоперидолом. По мнению авторов, смягчение негативной симптоматики связано с изменением уровня кортизола, а дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и системы цитокинов у больных шизофренией вовлечен в развитие клинической симптоматики и восстанавливается в процессе лечения атипичными нейролептиками. Через 4 и 8 недель лечения больных шизофренией кветиапином установлено повышение отношения IFN- γ /IL-4 (Kawashiae S. et al., 2009), что подтверждает, по мнению авторов, участие нейролептика в позитивном изменении Th-цитокинового баланса при шизофрении.

В эксперименте на мышах показано действие атипичных антипсихотиков в подавлении провоспалительных цитокинов и повышении противовоспалительного цитокина IL-10: атипичные антипсихотики клозапин, оланзапин и рисперидон, но не галоперидол, подавляли фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и IL-6 и повышали IL-10, причем клозапин значительно увеличивал уровень сывороточного IL-10 (Sugino H. et al., 2009). Не было выявлено значимых изменений функциональной активности иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, моноцитов, натуральных киллеров, продукции лимфоцитами интерлейкина-2, интерлейкина-10) у больных шизофренией в процессе 8-недельной терапии оланзапином, которая была ниже контрольных как до терапии, так и после; при этом уровень продукции IL-1 β возрастал в группах пациентов, был значимо выше контрольного в течение всего периода наблюдения и не зависел от пола и реакции пациентов на терапию (Коляскина Г.И. и др., 2007). При исследовании провоспалительных и противовоспалительных цитоки-

нов в супернатантах культур периферических мононуклеаров больных параноидной шизофренией установлено достоверное увеличение уровня TNF- α и снижение IL-4 в группе пациентов с острой экзacerbацией процесса, что, по мнению авторов, может быть использовано в качестве раннего диагностического критерия обострения шизофрении (Чехонин В.П. и др., 2010).

В комплексе исследований, проведенных в НИИПЗ СО РАМН, дана сравнительная оценка влияния на иммунитет больных шизофренией ряда атипичных антипсихотиков: сероквеля (кветиапина), zipрексы (оланзапина), rispолепта (рисперидона) и солиана (амисульприда) в динамике 6-недельного лечения – и установлены особенности их иммуностропных эффектов (Ветлугина Т.П. и др., 2004; Лобачева О.А. и др., 2004–2010; Lobacheva O.A. et al., 2008; 2009). В первой точке исследования до назначения атипичных нейролептиков у пациентов выявлен количественный дефицит CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺-лимфоцитов, повышение лимфоцитов HLADR⁺-фенотипа. Дефицит основных популяций Т-лимфоцитов практически сохранялся в динамике лечения с характерными особенностями для каждого антипсихотика.

Кветиапин оказывал нормализующее действие на лимфоциты HLADR⁺- фенотипа и позитивное влияние (тенденция к нормализации) на число натуральных киллеров CD16⁺-фенотипа. В динамике лечения оланзапином происходила нормализация числа лимфоцитов CD16⁺-фенотипа, тогда как количество Т-лимфоцитов CD2⁺, CD3⁺ еще более снижалось; усиливалась активация гуморальных факторов иммунитета: выявлено повышение В-лимфоцитов CD20⁺-фенотипа и IgA. Рисперидон оказывал нормализующее действие на В-лимфоциты CD20⁺-фенотипа, натуральные киллеры CD16⁺-фенотипа и фагоцитарную активность лейкоцитов, не снижая популяцию Т-лимфоцитов. В процессе лечения амисульпридом наблюдалось дальнейшее снижение Т-лимфоцитов CD2⁺, тенденция к уровню в контроле натуральных киллеров CD16⁺ и HLADR⁺ -лимфоцитов на фоне явной тенденции к снижению факторов гуморального иммунитета (В-лимфоцитов CD20⁺; уровня циркулирующих иммунных комплексов, концентрации IgM и IgG).

В целом полученные данные в динамике 6-недельного лечения атипичными антипсихотиками позволяют сделать заключение о некотором иммуномодулирующем эффекте rispолепта и иммуносупрессирующем влиянии на Т-звено иммунитета оланзапина и амисульприда.

Атипичные нейролептики, несмотря на меньшую выраженность экстрапирамидных побочных симптомов, могут вызывать различные нежелательные явления, в частности нарушение сердечного ритма, увеличение массы тела, другие метаболические нарушения (Мосолов С.Н. и др., 2008).

В исследованиях Л.Н. Горобец (2006; 2008) установлены определенные признаки репродуктивных дисфункций (галакторея, нарушения менструального цикла и либидо) у больных шизофренией, длительно леченных атипичными антипсихотиками (клозапин, оланзапин, кветиапин). У женщин с параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством применение атипичных антипсихотиков сопровождалось клинико-эндокринной симптоматикой, характерной для дистиреоза; установлено более выраженное влияние клозапина на тиреоидную функцию по сравнению с оланзапином и кветиапином (Горобец Л.Н., 2006).

Гиперпролактинемия выявлена более чем у 42% больных шизофренией мужчин и 75% женщин, получающих типичные нейролептики или рисперидон (Kinon B.J. et al., 2003; Smith S.M. et al., 2002). В настоящее время общепризнано, что типичные и некоторые атипичные нейролептики (рисперидон и амисульприд) повышают уровень пролактина, тогда как такие атипичные антипсихотики, как арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин и zipрасидон, в меньшей степени влияют на его уровень (Volavka J. et al., 2004; Chrzanowski W.K. et al., 2006; Montejo A.L., 2009; Perlis R.H. et al., 2006; Staller J., 2006). Не выявлено значимых изменений уровней лептина, кортизола, фактора некроза опухоли-альфа, глюкагона, гормона роста, фибриногена и С-реактивного белка у 37 пациентов с хронической шизофренией в процессе 14-дневной терапии оланзапином, которые были ниже контрольных как до терапии, так и после, при этом только уровень лептина имел тенденцию к увеличению, не достигая, однако, контрольных значений (Baptista T., Sandia A., 2007). В.К. Чржановский и др. (2007) при сравнении эффективности и безопасности длительного применения арипипразола и оланзапина у пациентов с остро рецидивирующей или хронической, стабильной шизофренией показали, что арипипразол продемонстрировал сопоставимую оланзапину клиническую эффективность, однако имел лучшие показатели, чем оланзапин, в отношении массы тела и уровня липидов.

Данные литературы, особенно российских исследователей, по побочным эффектам атипичных нейролептиков довольно противоречивы, что, по-видимому, можно объяснить недостаточным сроком и объемом их применения в комплексе специализированной медицинской помощи больным шизофренией. Б.Д. Цыганков (2010) в обзоре современных результатов исследований по сравнению эффективности и безопасности типичных и атипичных нейролептиков, приведенных в зарубежной литературе, приходит к заключению об отсутствии ощутимых преимуществ одного класса препаратов над другим. В целом влияние на показатели гомеостаза типичных и атипичных антипсихотиков в сравнительном аспекте требует дальнейшего углубленного изучения.

Транквилизаторы. Наиболее широкое применение в психиатрической практике имеют транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Экспериментальные и клинические изучения показали, что центральные и периферические бензодиазепиновые рецепторы вместе с их лигандами формируют молекулярную базу для новой регулирующей сети, которая вносит существенный вклад в механизмы защиты иммунной системы от действия стрессирующих факторов (Zavala F., 1997; Zavala F., Taupin V., 1997). Эти механизмы могут реализоваться через рецепторы центрального типа, которые формируются частью из ГАМК-комплекс-рецептора и которые, модулируя деятельность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси или симпатoadреналовой системы (или обеих), оказывают воздействие на иммунную функцию. ГАМК-ергическая система может также влиять на иммунную опосредованно через дофамин- и серотонинергические нейроны. Бензодиазепины в определенных дозах снижают в этих структурах нейронную активность и кругооборот дофамина и серотонина. Поскольку дофамин- и серотонинергическая системы оказывают на иммунный ответ противоположный эффект, то влияние бензодиазепинов на иммунитет через ГАМК-систему будет зависеть от состояния активности каждой из них. Бензодиазепиновые рецепторы периферического типа, расположенные на иммунocyтах и глиальных клетках, возможно, играют ключевую роль в механизмах защиты организма от различных патогенных агентов, и действие препаратов на иммунную систему может быть реципрокно опосредовано через эти рецепторы (Шушпанова Т.В., Семке В.Я., 1999).

Изучая механизмы действия бензодиазепинов на иммунитет, P. Roca et al. (1997) исследовали иммунологические и эндокринные

нарушения у пациентов с тревогой. Установлено, что бензодиазепиновые рецепторы (БД-рецепторы) чувствительны к гормональным изменениям и стрессу, при этом острый стресс является причиной немедленного увеличения количества БД-рецепторов, в то время как хронический стресс ассоциируется с их снижением. Авторы показали, что длительная терапия бензодиазепиновыми препаратами приводит к снижению чувствительности и (или) количества БД-рецепторов на лимфоцитах больных с тревожными расстройствами.

Иммуномодулирующие свойства транквилизаторов широко обсуждаются в литературе (Лукашов Г.Г. и др., 1987; Чахава В.О. и др., 1997; Lechin F. et al., 1994; Bartlett J.A., 1996), основные из них приведены в табл. 7 (Невидимова Т.И., 1991).

Таблица 7

Имунотропные свойства транквилизаторов

Препараты	Эффекты	Источники
1	2	3
Производные бензодиазепина	Влияние на иммунную систему в целом	
	Рецепция бензодиазепинов лимфоцитами	Девоино Л.В., Белецкая И.О., 1988; Породенко Н.В. и др., 1989; Ряго Л.К., 1989
	Периферическое и центральное иммуномодулирующее действие	Рябинина Н.Е. и др., 1984; Lenfant M. et al., 1988; Wang J.K.T. et al., 1984
	Умеренный иммуносупрессивный эффект	Инсанов А.Б. и др., 1990; Ратников К.Д. и др., 1988; Рябинина Н.Е. и др., 1984
	Влияние на аутоиммунитет	
	Лечение ревматоидного артрита	Ратников К.Д. и др., 1988
Феназепам	Появление бензодиазепин-зависимых антитромбоцитарных антител	Плещитый К.Д., Давыдова Т.В., 1989
	Влияние на антителиобразование	
	Потенцирование антителиобразования при экспериментальной брюшно-тифозной вакцинации	Забродский П.Ф., Казаков В.Н., 1988; Descotes J. et al., 1985; Lenfant M. et al., 1988
Диазепам, амизил	Угнетение активности антителиобразующих клеток или отсутствие эффекта при снижении дозы	Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., 1985; Descotes J. et al., 1985

Продолжение табл. 7

1	2	3
Влияние на макрофагальное звено		
Феназепам	Угнетение функции нейтрофилов	Забродский П.Ф., Казаков В.Н., 1988
Бензодиазепины	Влияние на хемотаксис моноцитов, стимуляция дыхательной активности макрофагов	Ruff M.R. et al., 1985 Zavala F., Lenfant M., 1987
Диазепам	Угнетение окислительной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов, снижение антимикробной активности	Goldfarb G. et al., 1984
Влияние на Т-звено		
Диазепам	Стимуляция розеткообразования у мышей	Димитриади Н.А. и др., 1989
Диазепам, тазепам	Стимуляция розеткообразования в малых дозах, отсутствие эффекта в средних дозах, угнетение в больших дозах	Девойно Л.В., Белецкая И.О., 1988
	Активация Т-зависимого (ХТЛ) ответа	Okimura T., Nagata I., 1986
Влияние на пролиферацию клеток, в том числе иммунокомпетентных		
Бензодиазепины	Отсутствие эффекта на РБТЛ	Okimura T., Nagata I., 1986
	Угнетение РБТЛ	Плецитый К.Д., Давыдова Т.В., 1989; Pawlikowski M. et al., 1987
	Антимитотическая активность	Miernik A. et al., 1986
	Антипролиферативная активность (на клетках тимомы)	Wang J.K.T. et al., 1984
	Угнетение пролиферации клеток головного мозга, гипофиза, стимуляция пролиферации клеток тимуса	Pawlikowski M. et al., 1987
Влияние на ГЗТ		
Диазепам	Торможение или отсутствие эффекта при снижении дозы	Descotes J. et al., 1985
	Уменьшение срока жизни трансплантата (стимуляция ГЗТ)	Плецитый К.Д., Давыдова Т.В., 1989
Иммунопротективный эффект при стрессе		
Диазепам	Отсутствует	Плецитый К.Д., Давыдова Т.В., 1989
Диазепам, феназепам	Присутствует	Александров В.Н. и др., 1990; Okimura T., Nagata I., 1986; Teshima H., Sogava H., 1989

Продолжение табл. 7

1	2	3
Дилтиазем	Способствует защите лимфоцитов при СПИДе, при иммунодепрессивной терапии	Wieershausen U. et al., 1988
Мебикар	Умеренный иммунопротектант	Шайдаров М.З., 1987
Амизил	Иммунопротекция при экспериментальном иммобилизационном и эмоциональном стрессе	Киричек Л.Т. и др., 1989
Триоксазин	Иммуностимуляция	Инсанов А.Б. и др., 1990

Эти данные можно кратко сформулировать в следующих положениях: влияние бензодиазепинов на иммунную систему неоднозначно и в зависимости от дозы препаратов, исходного уровня иммунологических показателей препараты стимулируют либо угнетают антителообразование, активность макрофагов, гиперчувствительность замедленного типа, пролиферативные процессы. Особый интерес представляют данные о иммунопротективных свойствах транквилизаторов, их способности защищать иммунокомпетентные клетки, нивелировать стресс-индуцированную иммуносупрессию.

В качестве препарата с антидепрессивным эффектом получил распространение транквилизатор алпразолам (кассадан), принадлежащий к новому классу триазоло-бензодиазепинов. Все аспекты механизмов действия алпразолама к настоящему времени не вполне объяснены. Наряду с типичными для бензодиазепинов анксиолитическим, гипноседативным, миорелаксирующим терапевтическими действиями кассада обладает антидепрессивным и антипаническим эффектами (Калинин В.В., 1993). Анксиолитический эффект кассада, как и других бензодиазепинов, обусловлен связыванием бензодиазепиновых рецепторов с усилением торможения в ГАМК-структурах (Laux G., Korig W., 1985), при этом препарат проявляет высокую аффинность к бензодиазепиновым рецепторам. С другой стороны, алпразолам облегчает серотонинергическую нейротрансмиссию, что сближает его с действием некоторых антидепрессантов (Levine S., 1986). Алпразолам также взаимодействует с альфа-2-адренергическими рецепторами, что определяет его антипанические свойства (Bowden Ch., 1985). Последнее качество алпразолама сделало его препаратом выбора при панических расстройствах (Калинин В.В., 1993). Терапевтический спектр препарата, адресованный к полиморфным аффективным расстройствам, обусловил его широкое

применение при терапии депрессивных и тревожных состояний невротического спектра, депрессивных расстройств эндогенного и психогенного происхождения.

Проблеме иммуномодулирующего действия алпразолама посвящены единичные работы. R. Benschop et al. (1996) исследовали возможность фармакологической коррекции вызванных стрессом нарушений количества и функциональной активности натуральных киллеров. Ими изучено влияние антагониста β -адренорецепторов (пропранолола), бензодиазепинового препарата (алпразолама) на натуральные киллеры (НК-клетки) у добровольцев, подвергнутых действию острого стресса. Предварительное назначение алпразолама добровольцам привело к снижению активности НК-клеток, в отличие от контрольной группы, где активность НК-клеток значительно увеличилась. Повышенное содержание адреналина и кортизола в группе, получающей пропранолол, было сопоставимо с контрольной группой, в то время как у лиц, получающих алпразолам, содержание адреналина и кортизола было снижено.

V. Covelli et al. (1998) проводили изучение влияния бензодиазепинов на иммунную систему в клинике и эксперименте. При сравнительном изучении препаратов бензодиазепинового ряда выявлено, что диазепам оказывает супрессирующее действие на иммунную систему, а алпразолам ведет себя как иммуноткорректор. Присутствие бензодиазепиновых рецепторов на иммунокомпетентных клетках является ключевым механизмом, ответственным за иммуномодуляцию, проявляемую этими препаратами.

В ряде работ (Ветлугина Т.П. и др., 1996; 2000; Иванова С.А. и др., 1999; 2001; Куприянова И.Е., 2002) изложены данные исследований иммуномодулирующих свойств анксиолитиков бензодиазепинового ряда кассадана (альпразолама) и лекселиума (бромазепам) в динамике 21–28 дней монотерапии пациентов с пограничными и аффективными расстройствами с выраженной депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматикой. В конце монотерапии кассаданом на фоне клинического улучшения выявлена положительная динамика количества и соотношения иммунокомпетентных клеток, содержания лимфоцитов, имеющих рецепторы к серотонину и норадреналину. На показатели гуморального иммунитета и фагоцитоза кассадан не оказывал заметного влияния. Лекселиум применяли в качестве монопрепарата в терапии больных с невротическими расстройствами. При повторном иммунологическом обследовании больных на 21–28-й день наряду с высокой эф-

фективностью в отношении тревожно-фобических, в частности кардиофобических расстройств как невротического, так и неврозоподобного происхождения, лекселиум оказывал позитивный эффект на характеристики фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов на фоне повышения сниженного до терапии количества лейкоцитов, что позволило авторам зарегистрировать препарат как средство, стимулирующее фагоцитоз (Патент (ru) С1, № 2162326).

Антидепрессанты. Психофармакотерапия депрессий – одно из наиболее динамичных исследовательских направлений. Это обусловлено, с одной стороны, интенсивным синтезом новых препаратов, с другой – прогрессом в изучении клиники и патогенеза аффективных расстройств. Вместе с тем данные по иммунотропным свойствам антидепрессантов носят фрагментарный характер, некоторые из этих данных прошлого столетия приведены в табл. 8 (Невидимова Т.И., 1991).

Таблица 8

Иммунотропные свойства антидепрессантов

Препараты	Эффекты	Источники
Ингибиторы МАО		
Производные гидразина, ипразид	Лечение туберкулеза	Райский В.А., 1988
	Иммуностимуляция	Ратников В.И. и др., 1985
Трициклические		
Имипрамин	Лечение ревматоидного артрита	Райский В.А., 1988
	Индукция микроядер в клетках костного мозга мышей	Shaheen S. et al., 1986
	Дозозависимые эффекты на ЕКК мышей	Harris E.F. et al., 1987
	Ингибция Т-, В-, К-клеток у мышей при высоких концентрациях	Eisen J.N. et al., 1989
	Угнетение ЕКК при депрессии, возможная роль психотропной терапии	Evans D.L. et al., 1988
	Рецепция лимфоцитами доноров, возможность иммуномодуляции	Породенко Н.В. и др., 1989
	Повышается связь с лимфоцитами при депрессии	Krulik R. et al., 1988
Азафен, имизин, амитриптилин	Стимуляция гуморального ответа и ГЗТ	Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., 1985; Ратников В.И., 1985
Четырехциклические		
Пиразидол, инказан	Иммуностимуляция	Ратников В.И. и др., 1984; Ратников В.И. и др., 1985

Большинство работ посвящено изучению влияния на иммунитет трициклических антидепрессантов (ТАД). Показано, что некоторые ТАД в малых дозах оказывают иммуномодулирующий эффект, в больших – вызывают угнетение факторов гуморального иммунитета, на чем основаны рекомендации о целесообразности их применения в больших дозах при лечении ревматоидного артрита.

При использовании антидепрессантов имипрамина, амитриптилина и нортриптилина L. Xiao, P. Enteroth (1996) обнаружили значительное угнетение клеточно-опосредованного цитолиза нормальных киллеров *in vitro*. Авторы установили, что ТАД не снижают способность образования комплекса клеток эффектор–мишень, однако они индуцируют устойчивость клеток-мишеней к НК-лизису и таким образом могут вмешиваться в киллинговый механизм эффекторных клеток. Y. Shen et al. (1999) выдвинули гипотезу о возможном проявлении антидепрессивного эффекта ТАД через иммунную систему. Одним из основных механизмов действия этих препаратов на ЦНС является подавление секреции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов в результате усиления синтеза их эндогенных антагонистов типа антагониста ИЛ-1 рецептора и ИЛ-10 (Leonard B.E., 2001).

В последнее десятилетие при терапии депрессий нашли широкое применение антидепрессанты третьего поколения – *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС). СИОЗС, ингибируя обратный захват серотонина, снижают его кругооборот и увеличивают его концентрацию в синаптической щели, что приводит к стимуляции тормозных серотониновых пресинаптических рецепторов и снижению синтеза серотонина в мозге. В имеющихся на сегодня исследованиях показаны их высокая клиническая эффективность, сопоставимая с эффективностью ТАД, хорошая переносимость, относительная редкость и невыраженность побочных явлений. Особенностью действия СИОЗС является постепенное, но в то же время неуклонное влияние на депрессивную симптоматику с равномерной редукцией отдельных ее компонентов и параллельное улучшение показателей социального функционирования и качества жизни больных (Мосолов С.Н., 1995; Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., 1997; Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2007).

Иммуотропные свойства СИОЗС вызывают интерес исследователей. При использовании сертралина для анализа участия синаптических механизмов серотонинергической системы в иммуномодуля-

ции (Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю., 1993) установлено, что доза 5 мг/кг, введенная мышам за час до иммунизации эритроцитами барана, приводит к уменьшению обратного захвата серотонина на 60% и снижению числа розеткообразующих клеток в селезенке на 50%. Проблеме действия ингибиторов обратного захвата серотонина на иммунную систему посвящены работы А. Ravindran et al. (1995; 1999). Спустя 12 недель после терапии больных с большой депрессией препаратами этого класса на фоне редукции симптомов депрессии наблюдалось снижение количества НК-клеток. M.G. Frank (1999) исследовал активность натуральных киллеров (НК-клеток) у депрессивных амбулаторных больных до и в процессе терапии флуоксетином (прозак). Больные получали флуоксетин (20 мг/день) в течение 4 недель. Активность НК-клеток и степень выраженности депрессии были оценены до начала терапии и через 1, 2 и 4 недели. Также определялась концентрация флуоксетина и норфлуоксетина в сыворотке крови. Терапия флуоксетином привела к снижению степени выраженности депрессии, повышению концентраций препарата и его метаболитов в сыворотке крови, к увеличению активности НК-клеток в подгруппе депрессивных больных, имеющих до терапии сниженную активность этих клеток.

Таким образом, лечение депрессии СИОЗС приводит к повышению иммунной компетентности, проявляющейся в стимуляции количества и активности НК-клеток, что позволяет отдавать предпочтение этим препаратам в терапии депрессивных больных с нарушениями в системе иммунитета. Фармакотерапия больных депрессией с использованием блокаторов дофаминовых рецепторов и агонистов дофамина не приводила к изменению активности НК-клеток (Mizguchin A., 1999). Это очередной раз подтверждает обусловленность снижения активности натуральных киллеров при большой депрессии нарушением в серотонинергической системе и в меньшей степени изменениями в других медиаторных системах, в частности дофаминергической.

При экспериментальном изучении влияния флуоксетина на иммунную систему выявлены дозо- и времязависимые эффекты (Pellegrino T.C., Bayer B.M., 1998). Авторы исследовали влияние препарата при остром и хроническом его введении животным на показатели клеточно-опосредованного иммунитета: митогенную стимуляцию лимфоцитов и цитотоксическую активность натуральных киллеров. Острое введение флуоксетина (10 мг/кг) приводит к дозо-

и времязависимому угнетению митотической и цитотоксической активности НК-клеток. При этом митотическая активность являлась более чувствительным тестом к флуоксетину. При хроническом введении флуоксетина эти эффекты не наблюдались, что позволяет говорить о развитии определенной толерантности клеточно-опосредованного иммунитета. Наконец, однократное микровведение флуоксетина непосредственно в боковой желудочек мозга вызвало подобные подавляющие эффекты на митогенную и цитотоксическую активность натуральных киллеров, что указывает на наличие центрального компонента в механизмах иммуномодуляции ингибиторов обратного захвата серотонина.

Сравнительный анализ влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина флуоксетина, сертралина, циталопрама на показатели иммунитета в процессе монотерапии больных большой депрессией проведен в наших исследованиях С.А. Ивановой и др. (2000, 2002, 2003). Установлено, что наиболее чувствительными к СИОЗС являются Т-лимфоциты с рецепторами CD2, CD3, CD4, CD8, натуральные киллеры и фагоцитирующие клетки. По влиянию на компоненты клеточного иммунитета СИОЗС в ряду «сертралин–флуоксетин–циталопрам» характеризуются следующим образом. Флуоксетин обладает выраженным иммуностимулирующим действием, что проявляется в повышении сниженного до начала терапии количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов CD2⁺-фенотипа и натуральных киллеров. Иммуносупрессивное действие выявлено у циталопрама, который снижает количество иммунокомпетентных клеток CD3⁺, CD16⁺, CD72⁺ на фоне повышения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺). Промежуточное положение по иммунотропным свойствам в ряду этих препаратов занимает сертралин. При монотерапии сертралином у больных наблюдается повышение содержания CD4⁺, CD16⁺ и HLADR⁺-лимфоцитов, при незначительном снижении лейкоцитов и CD2⁺-лимфоцитов. Монотерапия СИОЗС приводила к снижению оксидантной активности нейтрофилов, причем в большей степени это было характерно для прозака (флуоксетина) и золофта (сертралина). Этот иммунотропный эффект СИОЗС является позитивным, поскольку у больных депрессией до начала терапии показатели реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста) были достоверно повышены по сравнению с нормой, что, вероятно, обусловлено активацией перекисного окисления липидов.

В настоящее время иммунопсихофармакология переживает период расцвета. Продолжается клиническое и экспериментальное изучение иммуотропных свойств препаратов разных классов, применяющихся в комплексной психофармакотерапии психических расстройств, – нейролептиков (Лобачева О.А. и др., 2006; 2010; Брусов О.С. и др., 2010; Lieberman L.A., Higgins D.E., 2009; Lobacheva O.A., 2008; 2009; Vetlugina T.P. et al., 2009), антидепрессантов (Невидимова Т.И. и др., 2006; Kubera M. et al., 2006; Taler M. et al., 2008; Ploppa A. et al., 2008; Frick L.R. et al., 2009) и анксиолитиков (Шипаева Е.В. и др., 2008; Abdou A.M. et al., 2006; Pichini S. et al., 2010).

Фармакологический анализ взаимодействия нервной и иммунной систем обнаруживает широкий спектр иммуномодулирующих свойств у психотропных препаратов. Влияние препаратов на ЦНС и иммунитет часто характеризуется однонаправленностью, что, с одной стороны, подтверждает тесную взаимосвязь между нервной и иммунной системами и их взаиморегуляцию, с другой – позволяет прогнозировать эффективность психофармакотерапии в опытах *in vitro*, используя лимфоцит в качестве модели нейроиммунного комплекса*.

1.4. Проблема вторичной иммунной недостаточности при психических расстройствах

Ведущую роль в сохранении здоровья человека играют иммунная и нервная системы, и адекватное реагирование организма на изменения внешней среды обеспечивается за счет их интеграции. В норме все компоненты иммунной системы работают согласованно как внутри системы, так и во взаимосвязи с другими гомеостатическими системами, обеспечивая адаптацию организма к меняющимся условиям внутренней и внешней среды. Дефект одного или нескольких компонентов системы приводит к нарушению механизма иммунного ответа, формированию иммунодефицита (ИД) и снижению защитных функций иммунитета. Различают первичные и вторичные иммунодефициты. Первичные ИД (наследуемые, генетически обусловленные дефекты иммунной системы) характеризуются, как правило, резким снижением в крови отдельных факторов иммунитета

* Авторы благодарят С.А. Иванову за участие в анализе данных литературы по иммуномодулирующему эффекту транквилизаторов и антидепрессантов.

вплоть до их отсутствия (селективный дефицит IgA, селективный дефицит IgG, компонентов комплемента и др.) (Резник И.Б., 1998). Вторичные (приобретенные) иммунодефициты формируются в течение жизни в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды или перенесенных болезней и характеризуются колебаниями (дисбалансом) многих компонентов иммунной системы. В медико-биологическом плане первичные ИД представляют собой генотипическую, а вторичные ИД – фенотипическую изменчивость (Чиркин В.В. и др., 1999).

В.С. Смирнов, И.С. Фрейдлин и др. (2000) различают врожденные (генетически детерминированные), приобретенные в течение индивидуальной жизни как результат инфекций и неблагоприятных воздействий, и вторичные ИД, когда дефект иммунной системы развивается на фоне предшествующей патологии или вследствие острых воздействий химической и физической природы. Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин (1999; 2003) выделяют три вида ИД: первичный ИД (генетический дефект иммунной системы), приобретенный (ВИЧ-инфекция, СПИД) и вторичный ИД (индуцированный), вызванный конкретными причинами (рентгеновское облучение, кортикостероиды, цитостатики, различные тяжелые заболевания и др.). На самом деле в лечебной практике бывает трудно определить (за исключением ВИЧ-инфекции), развивается ВИД после перенесенной патологии или эта патология является следствием нарушений иммунных защитных механизмов, сформировавшихся в результате воздействия неблагоприятных факторов.

Причины вторичных иммунодефицитов могут быть различны – острые инфекции, интоксикации, нарушения питания и обмена веществ, тяжелые заболевания, хирургические вмешательства и наркоз, ожоги, длительная терапия кортикостероидами, цитостатиками, антибиотиками, действие других лекарственных и токсических агентов, ионизирующее излучение, неблагоприятные экологические факторы и профессиональные вредности, контрастные изменения условий жизни, старение, стресс. В некоторых случаях при устранении или уменьшении действия неблагоприятных факторов расстройства иммунной системы имеют обратное развитие вплоть до нормализации показателей. В связи с этим, по мнению многих ведущих иммунологов, такие нарушения более адекватно определять как вторичную иммунную недостаточность – ВИН (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1987; Ковальчук Л.В., Пинегин Б.В., 1999).

ВИН может проявляться в блокаде рецепторов иммунокомпетентных клеток (ИКК) путем связывания с поверхностью клеток или накопления внутри клеток различных биологически активных факторов, в усиленной гибели ИКК, нарушении механизмов дифференцировки клеток и дисбалансе их соотношения, чаще соотношения CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, или Th1- и Th2-лимфоцитов, что приводит к преобладанию клеточного или гуморального пути иммунного ответа.

ВИН не является нозологической единицей, а представляет собой клинко-иммунологические синдромы, ассоциированные с другими заболеваниями. Так, например, вирусные инфекции, опухоли сопровождаются угнетением клеточного иммунитета, бактериальные – снижением фагоцитоза, угнетением гуморальных факторов, хирургические вмешательства – лимфопенией, гипофункцией иммунокомпетентных клеток. При этом ВИН может быть как фактором риска развития заболеваний, так и звеном их патогенеза, определяющим атипичное хроническое течение болезни, резистентность к фармакотерапии.

Существуют различные классификации ВИН. Классификация В.С. Ширинского (1997) включает в себя перечень наиболее распространенных причин, ведущих к формированию ВИД, две степени нарушения (функциональные и структурные) и характер течения (транзиторное, перманентное). Д.К. Новиков (1999; 2005) дифференцирует нарушения системы иммунитета на преходящие (транзиторные) и собственно ВИД. Последние автор разделяет на компенсированные (частые ОРВИ, пневмонии), субкомпенсированные (гнойно-воспалительные заболевания) и декомпенсированные (генерализованные процессы, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, грибами и паразитами).

Наиболее широкое применение нашла классификация вторичной иммунной недостаточности, основанная на ее клинических проявлениях (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1987; Орадовская И.В., Пинегин Б.В., 1990). В соответствии с этой классификацией выделяют инфекционный синдром ВИН (нарушения иммунного ответа, следствием которых являются рецидивирующие и хронические вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые заболевания), аллергический (специфическая повышенная вторичная реакция иммунной системы на определенный антиген-аллерген), аутоиммунный (патологические состояния, при которых иммунная система начинает воспринимать «свое» – антигены собственных органов и тканей, как «чужое», и вырабатывать на них аутоантитела) и иммунопролиферативный син-

дром (опухоли иммунной системы вследствие нарушения противоопухолевого иммунитета, главным образом Т-клеточного надзора). Рабочим инструментом при выявлении ВИН в рамках данной классификации является «Карта диагностики иммунологической недостаточности при иммуно-эпидемиологических исследованиях взрослого населения», включающая серию эпидемиологических, санитарно-гигиенических, анамнестических и клинических сведений и позволяющая оценить «иммунологический полиморфизм» жителей отдельных географических регионов, выявить степень нарушения иммунитета у различных контингентов населения и сформировать первичные и повышенные группы риска по ВИН с целью прогноза развития заболеваний и разработки профилактических и реабилитационных программ (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1990; Орадовская И.В. и др., 1999).

Данная методология предполагает двухэтапную диагностику ВИН. На первом этапе с помощью карты диагностики иммунной недостаточности выявляют клинические синдромы ВИН и формируются группы риска по ВИН. На втором этапе проводится лабораторное обследование, с помощью которого можно определить дефекты отдельных компонентов иммунной системы. В некоторых случаях у пациентов с выраженными клиническими симптомами ВИН при лабораторном обследовании не удается выявить значимые отклонения показателей иммунитета от нормы. У других пациентов, напротив, на фоне нарушений в иммунограмме клинические синдромы иммунной недостаточности не выражены. В первом случае диагностируют ВИН, во втором случае пациента следует включать в группу риска по ВИН для динамического наблюдения за состоянием его здоровья (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1999).

Длительное воздействие на человека неблагоприятных экологических и социально-психологических факторов приводит к нарушению нейроиммунного взаимодействия, формированию вторичных иммунодефицитов, дестабилизации психических функций организма, которая проявляется в неспецифических экстранозологических реакциях психической адаптации-дезадаптации и нозологическом уровне психических расстройств с затяжным течением, возможным формированием постреактивного невротического развития личности, психосоматической патологии (Семке В.Я., 1999; 2003; Александровский Ю.А., 2000; Идрисов И.А., Краснов В.Н., 2004).

В этой связи, вероятно, к клиническим синдромам вторичной иммунной недостаточности можно отнести и психические расстрой-

ства, при которых в основе ВИН лежит нарушение взаиморегуляции между нервной и иммунной системами. Во всяком случае, в результате эпидемиологических исследований, проведенных сотрудниками НИИ психического здоровья СО РАМН, различных контингентов населения, включающих более 5000 человек, установлена тесная взаимосвязь между клиническими синдромами иммунной недостаточности и состоянием психического здоровья. Анализ данных обследования психического и соматического здоровья работников лесопромышленного комбината, расположенного на севере Томской области, показал, что у лиц, вошедших в группу риска по ВИН, в 60% случаев выявлены признаки нарушения психического здоровья от состояния психоэмоционального напряжения в рамках психоадаптационного синдрома (ПАС) по В.Я Семке (1987) до выраженных пограничных нервно-психических расстройств (Ветлугина Т.П. и др., 1987; Савиных А.Б. и др., 1987). В группе лиц, у которых отсутствовали клинические синдромы ВИН, признаки нарушения психического здоровья отмечались почти в 4 раза реже.

При сплошном клиническом и иммуно-эпидемиологическом скрининге 1824 работниц крупного промышленного предприятия Томска у 33% из них были выявлены признаки ВИН. Причем у больных с невротическими расстройствами клинические синдромы ВИН встречались в 2,3 раза чаще, чем в группе психически здоровых женщин. Показано, что на фоне ВИН психопатологические нарушения приобретали синдромологическую устойчивость и приводили к длительному затяжному течению болезни (Акерман Е.А., Иванова С.А., 1990; Васильева О.А. и др., 1991; Иванова С.А., 1991; Положий Б.С. и др., 1993).

По результатам обследования определенных контингентов населения, связанных с действием вредных производственных факторов, в различных климатогеографических регионах (Западная Сибирь, Дальний Восток, Якутск, Крым) выявлена высокая корреляция между признаками нарушения психического здоровья и иммунной недостаточностью, взаимообусловленность которых повышалась по мере нарастания экстремальности экологического воздействия и психологической дезадаптации, вследствие напряжения психонейроиммунной интеграции (Карась И.Ю., 1998).

Особенно отчетливая взаимосвязь иммунной дисфункции и психической дезадаптации проявляется при контрастном изменении жизни. При безвыборочном обследовании 1169 человек одного из предприятий быстроразвивающегося нового города Сибири в пер-

вичную группу риска по ВИН было отнесено 39% обследованных (Ветлугина Т.П. и др., 1996; 2006). Причем у лиц, прибывших в новый город Сибири из Средней Азии, Кавказа, Краснодарского края, Украины, клинические признаки иммунной недостаточности встречались в 1,5–2 раза чаще, чем у прибывших из других областей Сибири. Из общего числа обследованных у 17,7% выявлены признаки нарушения психического здоровья различной степени тяжести: от состояния психозадаптации до выраженных пограничных нервно-психических расстройств. Установлена тесная взаимосвязь между уровнем психического здоровья и состоянием иммунитета. Так, если в общей группе обследованных клинические синдромы ВИН обнаружены в 39% случаев (рис. 1, А), то среди лиц с признаками нарушения психического здоровья – в 71% случаев (рис. 1, Б).



Рис. 1. Частота встречаемости синдромов вторичной иммунной недостаточности (ВИН) в разных группах обследованных

При клинико-иммунологическом анализе двух групп мужчин – участников боевых действий на Кавказе (комбатантов) с посттравматическими стрессовыми расстройствами (ПТСР) с остро-подострым и затяжным течением ПТСР (Никитина В.Б. и др., 2007; 2008; Ветлугина Т.П. и др., 2008; Nikitina V.B. et al., 2008) клинические синдромы ВИН выявлены у 58,6% обследованных 1-й клинической группы и у 78,6% больных 2-й клинической группы, что более чем в 2 и 3 раза превышало соответствующий показатель в общей популяции работающего населения Томска. У 63% пациентов с остро-подострым и у 100% комбатантов с затяжным течением ПТСР выявлены сопутствующие соматические заболевания различных систем организма (сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, ЖКТ и др.). Сопутствующие соматические заболевания обуславливают тор-

пидность течения невротических расстройств. Вторичная иммунная недостаточность, стойкие глубокие нарушения иммунитета являются одним из факторов риска возникновения и неблагоприятного течения пограничных психических расстройств, поскольку снижение защитных иммунных механизмов делает организм более восприимчивым к действию патогенных, в том числе и стрессогенных факторов, способствующих развитию и хронизации психической патологии.

Таким образом, рассматривая проблему вторичной иммунной недостаточности при психических расстройствах, можно сделать следующие заключения:

- психические расстройства, по нашему мнению, могут рассматриваться в качестве психонейроиммунного синдрома вторичной иммунной недостаточности, в основе которого лежат нарушения взаиморегуляции между нервной и иммунной системами;

- при параклиническом обследовании больных с психическими расстройствами необходим анализ состояния системы иммунитета с целью диагностики иммунных нарушений, прогноза развития заболевания, назначения адекватной дифференцированной терапии, оценки эффективности лечения;

- экстранозологические реакции психической дезадаптации и психические расстройства сопровождаются нарушениями в системе иммунитета, подтверждаемыми лабораторными методами; пациенты, у которых при лабораторном обследовании не выявлены значимые отклонения от нормы иммунного статуса, должны быть включены в группу риска по ВИН для динамического наблюдения за состоянием иммунитета, психического и соматического здоровья;

- в профилактические и реабилитационные терапевтические программы психических больных следует включать методы иммунотерапии с целью коррекции иммунных нарушений, повышения чувствительности к психофармакологическим препаратам и преодоления резистентности к ним, повышения адаптационных возможностей пациентов, предупреждения затяжного течения заболевания и присоединения соматической патологии.

1.5. Оценка состояния системы иммунитета с позиций развития неспецифических адаптационных реакций организма

В клинической практике важное значение приобретают методы оценки нарушений системы иммунитета, разработка терапевтических и реабилитационных программ с включением иммуноактивных препаратов, оптимизирующих нейроиммунное взаимодействие и повышающих качество лечения пациентов. Вместе с тем на практике такая оценка степени иммунных нарушений у конкретного человека затруднена в связи с вариабельностью показателей иммунитета, высокой внутрииндивидуальной изменчивостью, многокомпонентностью и взаимозаменяемостью звеньев иммунитета (Лозовой В.П., Шергин С.М., 1981; Петров Р.В., Орадовская И.В., 1990; Труфакин В.А., Робинсон В.М., 1996; Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., 2001). Кроме того, в течение всей жизни организму приходится адаптироваться к меняющимся условиям внутренней и внешней среды, и поскольку иммунная система является системой быстрого реагирования, у одного человека в разных ситуациях могут отмечаться значительные колебания иммунологических параметров. Возникает вопрос: всегда ли выявленные отклонения иммунологических показателей от средних значений нормы свидетельствуют об иммунопатологии и требуют применения иммунокорректирующих средств?

Одним из подходов к оценке состояния гомеостатических систем является рассмотрение изменений исследуемых показателей с позиций развития неспецифических адаптационных реакций организма и их напряженности.

Впервые общая неспецифическая адаптационная реакция организма была описана Н. Selye (1936), который показал, что в ответ на действие различных по силе и качеству раздражителей развивается однотипный комплекс изменений в организме, названный общим адаптационным синдромом (стресс-реакция). Системные механизмы адаптации и компенсации интенсивно исследуются (Агаджанян Н.А. и др., 2004; Дмитриева Н.В., 2004; Юшков Б.Г., 2004; Кочетков А.Г., 2005; Савилов Е.Д., 2006 и др.). Наибольший практический интерес представляют фундаментальный труд «Адаптационные реакции и резистентность организма» Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной и М.А. Уколовой (1977), а также другие работы этих исследователей по изучению механизмов адаптации и практическому применению своих разработок. Авторами показано, что в ответ на действие различных раздра-

жителей развиваются минимум три неспецифические адаптационные реакции организма: реакция на слабое воздействие (*реакция тренировки*), реакция на воздействие средней силы (*реакция активации*), реакция на сильное воздействие (*острый стресс, хронический стресс*). Каждая реакция протекает стадийно и характеризуется определенным комплексом изменений в нейроэндокринной системе, которые получают отражение в морфологическом составе белой крови.

В.А. Копаневым и Л.Г. Коваленко (1990; 2000) предложена методология смены адаптационных реакций организма, которая базируется на концепции Л.Х. Гаркави и др. (1977; 1979), однако отличается тем, что авторами пересмотрено представление о периодической смене основных состояний и описаны дополнительно 22 переходные реакции. Это сделало возможным создание циклической модели смены адаптационных реакций. В основе модели лежит 26 адаптационных реакции (4 базовые и 22 переходные), которые объединены в круг *нормального функционирования*, круг *переходных состояний*, круг *сбалансированной патологии*, круг *острого стресса* и круг *хронического стресса*. Напряженность адаптационных механизмов организма идентифицируется по данным лейкоцитарной формулы с учетом количества лейкоцитов, соотношения процентного содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов с помощью специально разработанной авторами компьютерной программы «НЕМ».

Несомненный практический интерес представляет предложенная этими авторами концепция *адекватности* или *неадекватности* биологических реакций на условия, в которых находится организм человека в период обследования, а также разработанные ими относительные нормы биохимических показателей для адаптационных состояний круга нормального функционирования, сбалансированной патологии, кругов острого и хронического стресса (Копанев В.А. и др., 2005).

Особенности функционирования иммунитета в зависимости от адаптационных состояний организма не исследовались. С учетом реактивности и адаптивности иммунной системы становится очевидным, что при отсутствии выраженных нарушений функции иммунитета не только у здоровых людей, но и при различных заболеваниях параметры иммунитета будут меняться адекватно тем условиям, в которых на данном этапе функционирует организм. Это положение можно пояснить на следующем примере: повышение температуры тела при острых вирусных инфекциях свидетельствует о заболевании человека, в то же время иммунный ответ на чужеродный антиген яв-

ляется *адекватным*, в отличие от тех случаев, когда острые инфекции протекают на фоне субфебрильной или нормальной температуры.

На базе этих подходов в работах, проведенных в лаборатории клинической психонейроиммунологии НИИПЗ СО РАМН с целью оценки выраженности иммунных нарушений у отдельного индивида (оценки индивидуальной иммунограммы), определены *общепринятые региональные нормы* – средние значения и диапазон колебаний параметров иммунитета у здоровых людей и *относительные нормы* – диапазон колебаний показателей иммунитета при определенных адаптационных состояниях (Никитина В.Б. и др., 2005; Ветлугина Т.П. и др., 2007).

В клинической практике при невротических, связанных со стрессом, расстройствах, наиболее значимым для определения терапевтической тактики и решения вопроса о назначении иммуномодуляторов является определение адекватности реагирования иммунной системы при адаптационном состоянии круга острого стресса (Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., 2010).

На рис. 2 представлена схема относительных норм параметров иммунитета, характерных для острого стресса. Вертикальные линии на схеме обозначают диапазон колебаний иммунологических показателей *общепринятых региональных норм*, горизонтальные столбики – диапазон колебаний *относительных норм* для круга острого стресса.

Применение данной схемы позволяет оценить *адекватность* реагирования иммунной системы конкретного пациента с непсихотическими психическими расстройствами, поступившего в стационар в состоянии острого стресса. Как правило, в иммунологических лабораториях нарушения в иммунном статусе оцениваются в сравнении со средними значениями соответствующих показателей у здоровых людей (*общепринятые нормы*). Однако пациент находится в состоянии острого стресса, и для поддержания гомеостаза все системы организма, в том числе и иммунная, функционируют в режиме острого стресса. В связи с этим количественные характеристики иммунологических показателей пациента необходимо сравнивать не с показателями нормы, а с относительными нормами для этого адаптационного состояния. Если показатели индивидуальной иммунограммы входят в границы относительных норм круга острого стресса, можно сделать заключение об *адекватности* реагирования иммунной системы пациента на конкретную ситуацию. В этом случае нет необходимости направленного действия на систему иммунитета иммуноактивных препаратов, их применение может быть даже не-

целесообразным. Можно говорить о типичном протекании заболевания и о возможности эффективного использования стандартных методов лечения невротических расстройств с целью выхода из состояния острого стресса. У некоторых пациентов параметры иммунного статуса могут быть оценены как нормоиммуограмма в связи с тем, что они соответствуют общепринятым региональным нормам. Но при этом значения большинства показателей не укладываются в диапазон относительных норм для состояния острого стресса. В данном случае может быть сделано заключение о *неадекватности* реакции системы иммунитета состоянию острого стресса и о необходимости включения в базисную терапию иммуноактивных препаратов с учетом особенностей иммунограммы, возможных клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности, сопутствующей соматической патологии.

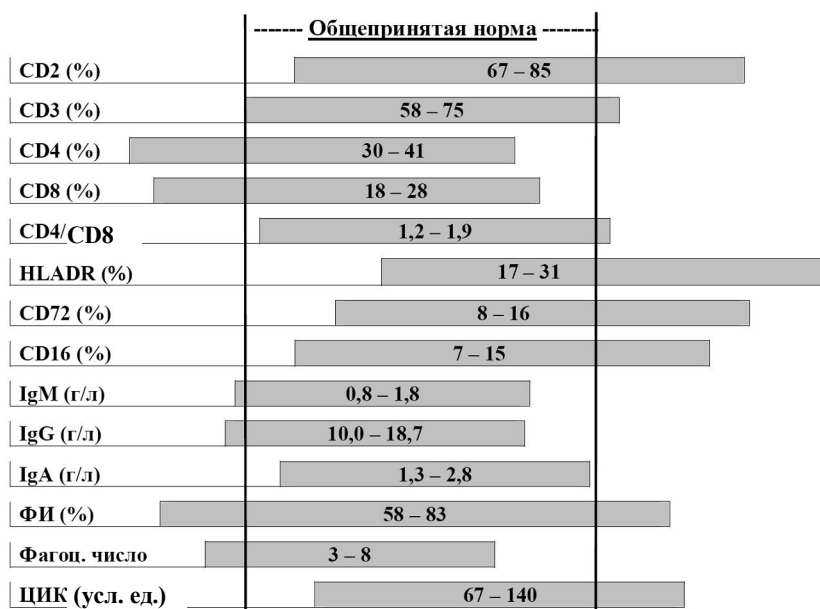


Рис. 2. Относительные нормы параметров иммунитета круга острого стресса

Разработанные нами подходы позволяют более точно оценить индивидуальные иммунограммы пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, поступивших в стационар в состоя-

нии острого стресса, сделать вывод об адекватности (или неадекватности) выявленных иммунных изменений тому адаптационному состоянию, в котором функционирует организм пациента, принять решение о необходимости и целесообразности применения иммунокорректирующих средств.

В целом нарушения функции иммунитета и нейроиммунного взаимодействия, обусловленные природой психических расстройств и действием психофармакологических препаратов, оказывают негативное влияние на течение психического заболевания, утяжеляя клиническую картину, снижая эффективность терапии. Все это делает актуальной задачу по разработке методов иммунокоррекции межсистемного взаимодействия для оптимизации схем лечения психических расстройств, особенно в случае затяжного их течения и наличия резистентности к психофармакологическим препаратам.

Глава 2

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

2.1. Интеграция нервной и иммунной систем

К настоящему времени накоплен большой объем данных о различных аспектах интеграции нервной, иммунной и эндокринной систем; установлены основные каналы и механизмы указанной интеграции, роль конкретных мессенджеров, обеспечивающих психонейроиммунное взаимодействие. Эти данные хорошо известны и опубликованы в статьях и монографиях (Корнева Е.А., 1988; 1999; Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., 1996; Акмаев И.Г., 1998; Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., 2003; Идова Г.В. и др., 2005; 2006; Девойно Л.В. и др., 2009; Blalock J.E., Smith E.A., 1985; Ader R. et al., 1995; Miller A.H., 1998; Cazzullo C.L. et al., 2003; Quan N., Banks W.A., 2007).

Открытие иммуномодулирующих свойств нейропептидов позволило существенно дополнить представления о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной (Чипенс Г.И. и др., 1987; Бахарев В.Д., 1989; Захарова Л.А., Петров Р.В., 1990). В качестве возможных посредников между иммунной и нервной системами рассматриваются регуляторные пептиды, для которых характерны психонейроиммуномодулирующие свойства. Обнаружение на мембране лимфоцитов рецепторов к нейромедиаторам, гормонам и нейропептидам явилось доказательством возможности восприятия иммуночитами регулирующих нейрогуморальных сигналов и их участия в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия (Вальдман А.В. и др., 1985; Зозуля А.А., 1990; Ашмарин И.П., 1992; Кетлинский С.А. и др., 1992; 1999; Бархатова В.П. и др., 1998; Корнева Е.А., Казакова Т.Б., 1999; Carr D.J., Blalock J.E., 1986; Goetzl E.G., 1988; Plata-Salaman C.R., 1991). Установлен факт продукции иммунокомпетентными клетками ряда гормонов и опио-

идных пептидов, доказана возможность действия медиаторов иммунитета на нервные клетки. Предложена концепция о принципах функционирования нейроэндокринной и иммунной систем как единого структурно-функционального блока с единым гуморальным полем, выполняющего в организме базисные функции по адаптации к меняющимся условиям среды (Абрамов В.В., 1991).

Принципиально важными явились работы по изучению нейротропной активности медиаторов иммунитета. Показано, что такие цитокины, как интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерферон-гамма и др., обладают способностью регулировать функции центральной нервной системы, например, участвуют в механизмах памяти, формирования определенного стереотипа поведения, эмоций (Малашин Ю.А. и др., 1996; Медуницин Н.В., 1999; Абрамова Т.Я. и др., 2000; Симбирцев А.С., 2002). Пептидные лиганды, осуществляющие нейроиммунное взаимодействие, имеют общие для обеих систем рецепторы. Так, иммунокомпетентные клетки могут синтезировать и отвечать на большинство, если не на все, нейропептиды. С другой стороны, клетки нервной системы продуцируют некоторые лимфокины и монокины и отвечают на них.

Активно исследуется роль нарушений нейроиммунного взаимодействия в развитии психической патологии (Крыжановский Г.Н. и др., 2003; Семке В.Я. и др., 2003; Крыжановский Г.Н., Магаева С.Н., 2010; Kaschka W.P., 1996; Miller G.E., 1998; Irvin M., 1999; Leonard B.E., 2001; Maddock C., Pariante C.M., 2001; Kronfol Z., 2003; Capuron, L. et al., 2007 и др.). Как результат этих взаимодействий, психические факторы, такие как стресс и депрессии, затрагивают функционирование иммунной системы, вызывая как иммуносупрессию, так и иммунную активацию. С другой стороны, активация иммунной системы при инфекционных заболеваниях, новообразованиях и аутоиммунных расстройствах связана с развитием поведенческих симптомов, характерных для хронического стресса или большой депрессии. Эти наблюдения показывают роль иммунной системы в возникновении поведенческих расстройств в широком диапазоне медицинских болезней. Наконец, предложена парадигма, по которой патологическое функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси или системы провоспалительных цитокинов разрушает регулирование обратной связи между нейроэндокринной и иммунной системами и способствует развитию нервно-психических и иммунологических расстройств (Raison C.L., Miller A.H., 2001).

Изучение нейроиммунного взаимодействия при психических расстройствах в НИИПЗ СО РАМН проводится на основе системного подхода (рис. 3) в рамках отдельного направления – клинической психонейроиммунологии, научное определение которого сформулировано нами в монографии «Клиническая психонейроиммунология» (Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А., 2003).

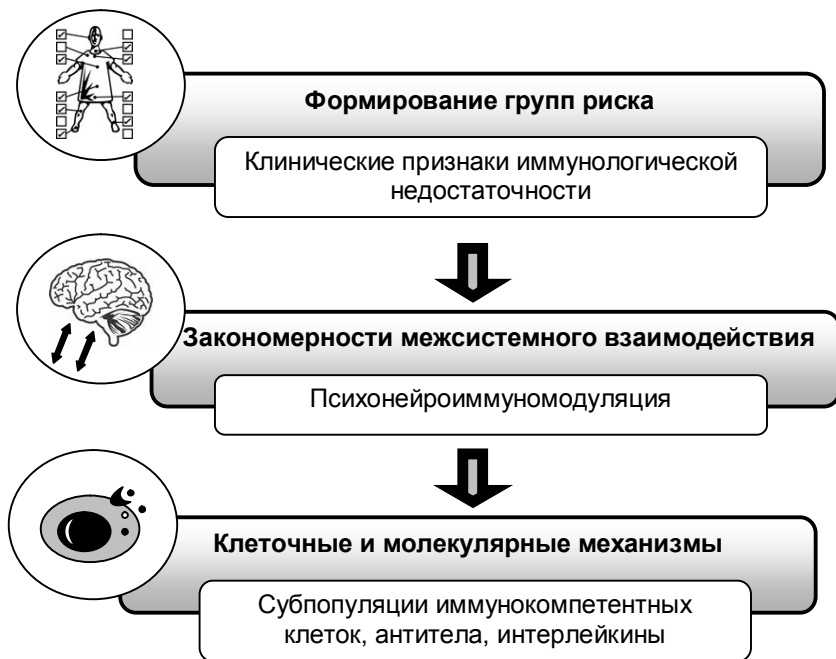


Рис. 3. Системный подход в клинической психонейроиммунологии

Клиническая психонейроиммунология, являясь составной частью психонейроиммунологии, исследует нейроиммунные взаимодействия при психоадаптационных состояниях с учетом индивидуально-типологических особенностей личностного реагирования на стресс, а также при психических расстройствах в зависимости от клинко-нозологических и клинко-динамических характеристик болезни и проводимой психофармакотерапии. В задачи клинической психонейроиммунологии входят разработка критериев прогноза течения

заболевания и риска развития затяжных форм психической патологии, разработка комплексных программ терапии и реабилитации больных и профилактики нарушений психического здоровья.

Все вышесказанное диктует стратегию разработки терапевтических и реабилитационных программ, направленных на восстановление (оптимизацию) нарушенного при психических расстройствах нейроиммунного взаимодействия. Одним из перспективных направлений в этой области является применение в комплексе терапии психически больных различных иммуноактивных препаратов.

Включение иммуномодуляторов в комплексную терапию психически больных имеет многоплановое обоснование. Прежде всего, необходима коррекция иммунных нарушений, которые связаны и с природой психического заболевания, и с влиянием психофармакотерапии. Кроме того, результатом длительного приема психофармакологических средств является лекарственный патоморфоз психических заболеваний, рост числа стертых форм, увеличение количества больных, резистентных к обычной психофармакотерапии. Установлено, что этапы формирования терапевтической резистентности при шизофрении и депрессии сопровождаются разнонаправленными стойкими иммунологическими изменениями и часто ассоциируются с иммунологической ареактивностью (Перевезнюк А.Г., 1993; Никифорова О.А., 1994; Невидимова Т.И., 1997). В ряде работ зафиксирована способность некоторых иммуномодуляторов действовать как фармакологические корректоры нейрохимического, эндокринно-метаболического и поведенческого гомеостаза, в том числе при хроническом стрессе различной этиологии (Ашмарин И.П., 1992; Арцимович Н.Г. и др., 1992; 1999; Невидимова Т.И., 1997).

Анализируя данные литературы и результаты собственных исследований о взаимодействии нервной и иммунной систем (рис. 4), клинко-иммунологических особенностях психических расстройств, можно заключить, что влияние иммуноактивных препаратов на нейроиммунное взаимодействие при психических расстройствах реализуется через укрепление сигнальной связи между нервной и иммунной системами и проявляется совокупностью эффектов: предупреждением и коррекцией иммунной недостаточности, собственно психотропной активностью, воздействием на иммунологические механизмы невосприимчивости к психофармакологическим препаратам. Необходимо также отметить, что иммунологические отклонения мо-



Рис. 4. Схема психонейроиммунного взаимодействия в патогенезе и терапии психических расстройств

гут быть устранены с помощью немедикаментозных, в том числе психотерапевтических, методов воздействия.

2.2. Иммунореабилитация при непсихотических психических расстройствах

Для современного этапа развития общества характерно ускорение темпов жизни и, как следствие этого, изменение потенциала здоровья населения, прежде всего психического здоровья (Sartorius N., 1999). Наиболее патогенными являются социально-стрессовые воз-

действия, приводящие к донозологическим психодезадаптационным состояниям и нозологическим формам непсихотических психических расстройств (Семке В.Я., 1999; 2003; Александровский Ю.А., 2000; 2006; Краснов В.Н. и др., 2001; Кекелидзе З.И. и др., 2000; Положий Б.С., 2001; Балашов П.П. и др., 2002; Дмитриева Т.Б. и др., 2003; Аксенов М.М. и др., 2003; 2006; Лебедева В.Ф., Семке В.Я., 2004; Идрисов К.А., Краснов В.Н., 2008; Franklin C.L., Zimmerman M., 2001; McEwen B.S., 2002; Yehuda R. et al., 2005).

Патофизиологической основой неврозов является изменение функционального состояния лимбико-диэнцефальной системы – структуры, входящей в состав нервной регуляции функций иммунологической защиты. Взаиморегуляция нейроэндокринной и иммунной систем на уровне афферентных и эфферентных звеньев обеспечивает поддержание динамического гомеостаза и составляет основу адаптационных возможностей индивида. При срыве любой системы возникает патология нейроиммунной регуляции (Крыжановский Г.Н. и др., 2003). Проблемы стресса и иммунитета, невротических расстройств и иммунитета широко исследуются (Васильева О.А. и др., 1991; Положий Б.С. и др., 1993; Карась И.Ю., 1998; Корнева Е.А., Казакова Т.Б., 1999; Иванова С.А., 2000; Куприянова И.Е., 2002; Семке В.Я. и др., 2003; Александровский Ю.А., Чехонин В.П., 2005; Кожевников В.Н. и др., 2006; Maes M. et al., 1993; Yang E.V., Glaser R., 2002; Segal A.B. et al., 2006; Vidovic A. et al., 2007 и др.). В связи с глобальными экономическими, социально-политическими преобразованиями, обострившимися межличностными и межнациональными конфликтами увеличилось число невротических расстройств, «возросло количество смешанных, «лигированных» картин, сочетающих в едином «сплаве» невротические, соматовегетативные, экзогенно-органические и личностные радикалы» (Семке В.Я., 1999). В развитии неврозов отмечается не только постепенное нарастание, усиление симптоматики под влиянием длительного действия стресса, но и появление качественно новых состояний нейромедиаторных, гормональных, иммунной систем и их взаимосвязей.

Особенности нейроиммунотензии при невротических, связанных со стрессом расстройствах можно продемонстрировать на модели посттравматических стрессовых расстройств (Ветлугина Т.П. и др., 2001; 2008; Семке В.Я. и др., 2003; Никитина В.Б. и др., 2007; 2008). Приведены данные клинико-иммунологического обследования 100 участников боевых действий на Кавказе (комбатантов) с

посттравматическими стрессовыми расстройствами (F43.1), поступивших на стационарное лечение в отделение пограничных состояний НИИПЗ СО РАМН.

При долабораторном исследовании состояния системы иммунитета у 66% пациентов выявлены клинические синдромы ВИН, ведущим из которых был инфекционный (44%) ($\chi^2=5,39$; $p=0,0001$), реже встречались аллергический (6%) и аутоиммунный (4%). У некоторых пациентов установлено сочетание инфекционного и аллергического (5%), инфекционного и аутоиммунного (7%) синдромов ВИН. Сопутствующая соматическая патология, чаще всего сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, выявлена почти у 70% обследованных.

В лабораторных исследованиях вторичный иммунодефицит подтвержден у 47% комбатантов. Результаты лабораторной оценки иммунного статуса приведены в табл. 9 и 10.

В группе обследованных пациентов по сравнению с контролем (здоровые мужчины) установлен (табл. 9) количественный дефицит Т-лимфоцитов $CD2^+$ - фенотипа, зрелых Т-лимфоцитов $CD3^+$ -фенотипа, хелперов/индукторов $CD4^+$ - фенотипа, цитотоксических Т-лимфоцитов $CD8^+$ - фенотипа; снижено значение иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$); повышено количество лимфоцитов с рецепторами поздней активации HLADR и лимфоцитов с Fas-рецепторами готовности к апоптозу ($CD95^+$).

Таблица 9

Показатели клеточного звена иммунитета у больных с посттравматическими стрессовыми расстройствами

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		U	P
	Контроль (n=79)	ПТСР (n=100)		
1	2	3	4	5
$CD2^+$, %	73,25 (69,00–77,00)	65,00 (60,00–67,50)	1286,0	0,001
$CD2^+$, абс.	1,49 (1,23–1,60)	1,10 (0,88–1,44)	2301,5	0,001
$CD3^+$, %	66,90 (60,00–72,00)	60,00 (51,50–65,00)	2109,0	0,001
$CD3^+$, абс.	1,29 (1,03–1,49)	1,02 (0,79–1,33)	2807,0	0,001
$CD4^+$, %	37,38 (36,00–38,00)	34,00 (30,00–36,00)	1439,0	0,001
$CD4^+$, абс.	0,77 (0,73–0,77)	0,55 (0,45–0,72)	2063,5	0,001

Продолжение табл. 9

1	2	3	4	5
CD8 ⁺ , %	25,05 (24,00–26,00)	23,00 (21,00–26,00)	2717,5	0,001
CD8 ⁺ , абс.	0,52 (0,49–0,52)	0,41 (0,31–0,53)	2529,0	0,001
CD4/CD8	1,51 (1,44–1,51)	1,40 (1,25–1,52)	2651,5	0,001
HLADR ⁺ , %	16,97 (14,00–19,00)	19,00 (16,00–26,00)	2448,5	0,001
HLADR ⁺ , абс.	0,34 (0,25–0,40)	0,34 (0,27–0,48)	3340,0	0,076
CD16 ⁺ , %	9,93 (7,00–12,00)	9,00 (6,00–12,00)	3582,5	0,284
CD16 ⁺ , абс.	0,19 (0,13–0,22)	0,14 (0,11–0,21)	3264,5	0,046
CD95 ⁺ , %	12,13 (12,00–12,13)	18,00 (14,00–22,00)	1295,0	0,001
CD95 ⁺ , абс.	0,25 (0,24–0,25)	0,33 (0,24–0,45)	2330,0	0,001

Гуморальный иммунитет (табл. 10) характеризовался повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, концентрации IgM, снижением концентрации IgG.

Таблица 10

**Показатели гуморального иммунитета и фагоцитоза
у больных с посттравматическими стрессовыми расстройствами**

Показатели иммунитета	Медиана (LQ–UQ)		U	P
	Контроль (n=79)	ПТСР (n=100)		
CD72 ⁺ , %	9,00 (7,00–12,00)	8,00 (7,00–12,00)	3848,5	0,767
CD72 ⁺ , абс.	0,15 (0,10–0,22)	0,16 (0,11–0,22)	3667,5	0,412
IgM, г/л	1,21 (0,90–1,46)	1,43 (1,16–1,60)	2791,0	0,001
IgG, г/л	16,98 (14,28–20,40)	14,23 (12,93–16,48)	2692,5	0,001
IgA, г/л	2,08 (1,48–2,72)	2,25 (1,79–2,58)	3455,5	0,151
Сумма Ig, г/л	20,03 (17,60–22,90)	18,00 (15,93–20,35)	3121,0	0,016
ЦИК, усл. ед.	91,00 (70,00–73,00)	98,00 (81,00–147,50)	2815,5	0,001
Фагоцит. индекс, %	70,31 (71,44–74,00)	72,00 (68,00–78,00)	3684,0	0,437
Фагоцит. число	8,34 (7,80–8,34)	5,65 (4,04–7,60)	1835,5	0,001
НСТ спонт., %	12,37 (11,00–12,37)	14,00 (10,00–30,00)	3016,5	0,006
НСТ спонт. цит.	0,16 (0,15–0,17)	0,20 (0,14–0,40)	2345,0	0,001
НСТ стим., %	26,89 (26,00–27,00)	23,00 (20,00–34,00)	3397,5	0,101
НСТ стим. цит.	0,39 (0,37–0,40)	0,54 (0,48–0,74)	991,0	0,001

Выявлен дисбаланс характеристик фагоцитарной активности и оксидантных систем полиморфно-ядерных нейтрофилов.

У пациентов с ПТСР выявлено достоверное повышение по сравнению с контролем (табл. 11) концентрации кортизола, тироксина – Т4 и тиреотропного гормона – ТТГ.

Таблица 11

Гормональный статус больных с посттравматическими стрессовыми расстройствами

Показатели	Медиана (LQ–UQ)		U	P
	Контроль (n=79)	ПТСР (n=100)		
Кортизол, нмоль /л	391,10 (295,40–470,56)	796,00 (448,30–834,00)	1501,5	0,001
Т3, нмоль/л	1,41 (1,31–1,60)	1,32 (1,19–2,18)	3742,5	0,546
Т4, нмоль/л	127,69 (88,38–138,68)	136,13 (96,53–164,10)	2831,0	0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	1,34 (1,07–1,58)	2,34 (1,91–2,70)	552,0	0,001

Посттравматические стрессовые расстройства у комбатантов, развившиеся в результате боевого стресса, характеризуются определенной этапностью формирования (Семке В.Я., 1999; Епанчинцева Е.М., Семке В.Я., 2004; Рудницкий В.А., 2005). Основываясь на этих положениях, все пациенты с ПТСР по типу течения и длительности заболевания были разделены на две клинические группы. Первую группу (54 человека) составили больные, которым диагностировано остро-подострое течение ПТСР с длительностью заболевания не более 3 лет. Во вторую группу (46 человек) вошли больные с затяжным течением ПТСР и длительностью заболевания более 3 лет. В клинической картине остро-подострого течения ПТСР доминировали астено-депрессивный (31,5%), астено-дистимический (25,9%) и астено-агриппнический (22,2%) синдромы, при затяжном течении – астено-цефалгический (39,1%) и дистимико-дисфорический (32,6%).

Сравнительный анализ данных клинико-лабораторного обследования выявил достоверные различия между группами: клинические синдромы ВИН диагностированы у 53,7% 1-й группы пациентов и у 80,4% 2-й группы ($\chi^2=7,91$; $p=0,0040$), сопутствующая соматическая патологии у 61 и 100% соответственно. У пациентов 2-й группы с затяжным течением ПТСР по сравнению с пациентами 1-й группы были достоверно снижены количество хелперов-индукторов CD4⁺,

значение иммунорегуляторного индекса и повышены количество лимфоцитов с маркерами поздней активации HLADR, В-лимфоцитов – CD72⁺-фенотипа, уровень циркулирующих иммунных комплексов. Гормональный статус пациентов с остро-подострым течением ПТСР характеризовался высоким уровнем кортизола ($p=0,001$ между группами); при затяжном течении – достоверным повышением концентрации трийодтиронина (Т3, $p=0,001$) и тироксина (Т4, $p=0,001$).

Невроз в своем развитии проходит ряд стадий, принципиально различающихся по клиническим и биологическим критериям. С позиций динамического подхода (Семке В.Я., 1999) невротические расстройства дифференцируются в зависимости от стадии развития: инициальные невротические расстройства (невротические реакции), невротические состояния (собственно неврозы) и невротическое развитие личности. Результаты изучения иммунобиологического реагирования при различных стадиях развития невротических расстройств отражены в наших публикациях (Иванова С.А., 2000; Ветлугина Т.П. и др., 2001; Ветлугина Т.П., 2008; Семке В.Я. и др., 2003; Никитина В.Б. и др., 2008).

В табл. 12 представлены данные анализа иммунного статуса пациентов с расстройством адаптации (F43.2), которые с позиций клинικο-динамического подхода разделены на группы: невротическая реакция (продолжительность симптоматики до 6 месяцев), невротическое состояние (продолжительность симптоматики до 2 лет), невротическое развитие (сохранение невротической симптоматики более 2 лет).

Таблица 12

Иммунобиологическая характеристика стадий расстройства адаптации

Исследуемые параметры	Медиана (нижний квартиль – верхний квартиль)			
	Контроль (n=190)	Стадии расстройства адаптации		
		Реакция (n=24)	Состояние (n=51)	Развитие (n=15)
1	2	3	4	5
Показатели клеточного иммунитета				
Лейкоц., $10^9/\text{л}$	5,6 (4,8–6,4)	5,3 (4,5–6,5)	5,0 (4,4–6,2)	4,7 (4,4–5,8)
Лимфоц., %	33,0 (27,0–39,0)	32,0 (28,0–38,0)	34,0 (29,0–40,0)	30,0 (23,0–36,0)
Лимфоц., абс.	1,9 (1,5–2,1)	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,5–2,1)	1,5 (1,3–1,7)*
CD2 ⁺ , %	73,2 (72,0–73,2)	75,0 (73,0–82,0)*	62,0 (51,0–68,0)*	67,0 (61,0–72,0)
CD3 ⁺ , %	66,8 (62,0–71,0)	62,0 (58,0–69,0)*	60,0 (53,0–66,0)*	58,0 (46,0–63,0)*
CD4 ⁺ , %	36,5 (36,0–36,5)	33,0 (32,0–34,0)*	32,0 (29,0–35,0)*	33,0 (29,0–36,0)*
CD8 ⁺ , %	25,3 (25,0–25,3)	21,0 (18,0–24,0)*	20,0 (17,0–23,0)*	24,0 (21,0–26,0)

Продолжение табл. 12

1	2	3	4	5
CD4/CD8	1,45 (1,43–1,45)	1,62 (1,32–1,83)	1,59 (1,31–1,87)*	1,42 (1,36–1,71)
HLADR ⁺ , %	18,4 (15,0–21,0)	17,0 (14,0–17,0)*	19,0 (14,0–23,0)	17,0 (15,0–23,0)
CD16 ⁺ , %	9,2 (7,0–11,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (6,0–12,0)	11,0 (7,0–14,0)
CD95 ⁺ , %	11,6 (11,6–12,0)	17,0 (16,0–18,0)*	17,0 (14,0–22,0)*	17,0 (14,0–21,0)
Факторы гуморального иммунитета и фагоцитоза				
CD72 ⁺ , %	9,3 (7,0–10,0)	10,0 (9,0–12,0)*	10,0 (7,0–13,0)	12,0 (8,0–16,0)*
Ig M, г/л	1,24 (1,00–1,50)	1,90 (1,60–2,22)*	1,58 (1,10–2,08)*	1,26 (1,92–1,86)
Ig G, г/л	15,6 (13,2–19,2)	16,2 (14,2–16,2)	15,8 (12,1–19,0)	18,2 (13,3–19,9)
Ig A, г/л	2,07 (1,44–2,66)	2,17 (2,06–2,30)	2,34 (1,54–3,06)	2,08 (1,50–2,36)
ЦИК, усл.ед.	89,0 (67,0–110,0)	104,5 (91,0–104,5)*	110,0 (63,0–150,0)*	115,0 (82,0–136,0)*
Фагоц. инд., %	71,4 (71,4–74,0)	64,0 (62,0–68,0)*	72,0 (58,0–80,0)	71,0 (56,0–86,0)
Фагоц. число	6,6 (6,0–6,7)	4,2 (3,8–5,0)*	7,0 (5,2–9,0)	9,5 (4,6–13,2)*
НСТ сп., %	11,9 (10,0–12,0)	30,0 (18,0–38,0)*	22,0 (16,0–26,0)*	28,0 (16,0–32,0)*
НСТ ст., %	23,0 (20,0–24,0)	22,0 (18,0–26,0)	32,0 (27,0–38,0)	38,0 (30,0–46,0)*
Показатели гормональной системы				
Кортизол, нмоль/л	460,2 (353,1–542,0)	645,0 (529,0–778,8)*	490,7 (350,0–611,0)	455,1 (333,4–563,0)
T3, нмоль/л	1,41 (1,31–1,60)	1,27 (1,13–1,32)*	1,26 (1,13–1,37)*	1,35 (1,24–1,41)
T4, нмоль/л	118,14 (87,30–138,68)	91,43 (80,62–120,93)*	110,00 (91,21–133,23)	124,89 (114,89–144,88)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,31 (1,07–1,58)	2,34 (1,73–3,41)*	2,35 (2,09–2,66)*	2,07 (1,54–2,69)*

Примечание. * – статистически достоверное отличие показателей в группе больных по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В целом изучение расстройств адаптации с позиций клинико-динамического подхода выявило нарушения исследуемых показателей гомеостаза на всех стадиях невротического процесса. Пик такого рода нарушений приходится на стадии реакции и невротического состояния, на стадии невротического развития отклонения показателей клеточного иммунитета от значений нормы менее выражены на фоне активации факторов гуморального иммунитета и повышения концентрации тиреоидных гормонов.

На рис. 5 представлены наиболее характерные статистически значимые иммунологические и гормональные показатели, полученные с использованием рангового дисперсионного метода Крускала – Уоллиса, которые вносят вклад в различия между обследованными группами. Высокое содержание общей популяции Т-лимфоцитов CD2⁺-фенотипа отмечается на стадии реакции, самые низкие значения Т-лимфоцитов зафиксированы на стадии невротического состояния ($p = 0,0001$). По мере утяжеления клинической картины расстройств адаптации уровень

кортизола снижается ($p=0,0002$), а концентрация тироксина Т4 ($p=0,0028$) и сывороточного IgM ($p=0,0346$) повышается. В континууме «реакция–состояние–развитие» на фоне повышения оксидантной активности нейтрофилов в стимулированном варианте НСТ-теста ($p=0,0001$) изменения оксидантной активности в спонтанном варианте НСТ-теста носят разнонаправленный характер ($p=0,0022$).

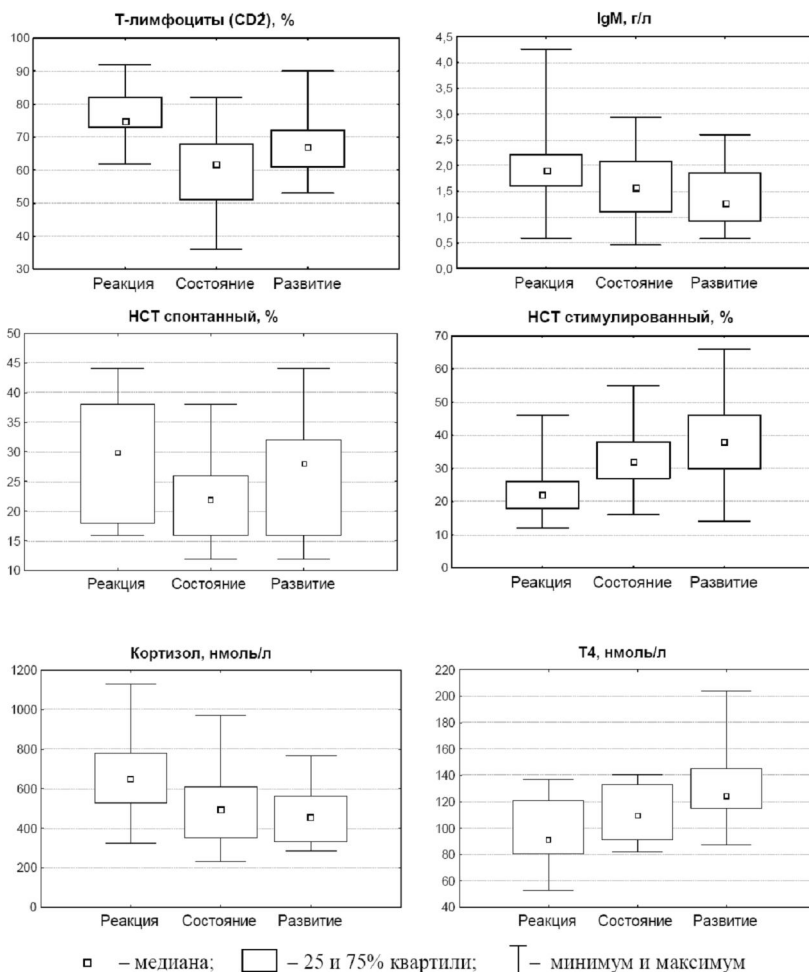


Рис. 5. Изменения показателей иммунного и гормонального статусов на разных стадиях развития расстройства адаптации

Значительные изменения показателей иммунной и гормональной систем на психотравмирующую ситуацию на стадии реакции можно охарактеризовать как достаточно высокий уровень биологических механизмов адаптации. Повышение популяции иммунокомпетентных клеток, в частности общего пула Т-лимфоцитов, носит транзиторный характер, а повышение уровня кортизола играет защитную роль и служит превентивной мерой в отношении иммунной гиперреактивности и аутоиммунных процессов. На стадии невротических состояний, на которой происходит углубление и усложнение психической симптоматики, изменения в иммунной системе носят однонаправленный характер с предыдущей стадией заболевания, что можно трактовать как своеобразную адаптацию биологических систем организма к хроническому психотравмирующему воздействию. В иммунобиологическом плане эту стадию развития невротического процесса можно соотнести с реакцией активации, при которой активность защитных систем организма может быть повышена в течение довольно длительного времени. Переход невротических расстройств в затяжное течение (стадия невротического развития) обусловлен усложнением полиморфности клинической картины заболевания на фоне активации гуморального иммунитета (повышения количества В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов), повышения концентрации тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ); нарушения клеточного иммунитета менее выражены. Такое состояние системы иммунитета можно объяснить истощением защитных иммунных механизмов с присоединением признаков аутоиммунного компонента при действии хронического стресса. Эти нарушения нейроиммунной регуляции проявляются и на организменном уровне: в группе пациентов с затяжным течением невротических расстройств отмечается повышение процента лиц с клиническим синдромом ВИН и сопутствующей соматической патологией (невротические реакции – 40,0%, невротические состояния – 64,7%, невротическое развитие – 86,7%).

Важная роль иммунной системы в формировании и течении пограничных психических расстройств предполагает целесообразность и необходимость применения в комплексе превентивных, лечебных и реабилитационных мероприятий различных иммуоактивных препаратов.

В многолетних исследованиях, проведенных под руководством Н.Г. Арцимович, отражена актуальность проблемы иммунореабилитации.

тации для пациентов с астеноневротическим синдромом и синдромом хронической усталости (СХУ) – заболеванием, связанным с психическими расстройствами и вирусоносительством. Помимо психофармакологической и психотерапии, в комплексе лечения этих пациентов впервые были применены отечественные препараты группы адамантанов – кемантан и бромантан (Арцимович Н.Г., 1992; Корнев А.В. и др., 1992; Арцимович Н.Г. и др., 1997; 1999). Показано, что препараты обладают широким спектром иммуотропной активности, способствуют нормализации нейроиммунного гомеостаза, повышают резервные и адаптационные возможности организма, улучшают физическое и эмоциональное состояние пациентов.

Представляют интерес результаты динамического наблюдения Л.И. Волковой и др. (1997) за показателями системы иммунитета у пациентов с синдромом хронической усталости, принимавших биологически активную добавку UNA de GATO («Эмбрион», США). UNA de GATO – это экстракт коры дикорастущей лозы *Uncaria Tomentosa* (кошачий коготь), обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием. У пациентов диагностирован астено-невротический синдром, сопровождающийся усталостью, мышечной слабостью, сменой настроения в течение дня, тревогой, чувством подавленности и нежеланием что-либо делать. Реже наблюдались боли в мышцах и суставах, субфебрилитет. Иммунный статус пациентов характеризовался лимфопенией, угнетением Т-клеточного звена, снижением синтеза IgG, подавлением фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов. После 3–4 недельного приема UNA de GATO пациенты отмечали уменьшение чувства усталости, повышение работоспособности, нормализацию сна, улучшение настроения. Со стороны иммунной системы у больных отмечались положительные сдвиги в показателях, характеризующих фагоцитарную активность нейтрофилов, повышение концентрации IgG.

Е.Г. Чуриной и В.В. Климовым (1997) при исследовании СХУ не было выявлено значимых изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Анализ корреляции иммунологических параметров установил утрату свойственного норме баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами, содержанием NK-клеток и их функциональной активностью, между IgA и IgM. С точки зрения авторов, наиболее существенным результатом является обнаруженное при СХУ своеобразие дефекта в системе естественной цитотоксичности,

а также дисфункции НК-клеток в сочетании с дефицитом интерферона-альфа. На основании этих данных авторы считают наиболее оправданным включение в реабилитационную программу больных СХУ интерферона-альфа и бета и их селективных индукторов в сочетании с нейротропными препаратами, адаптогенами и противовирусными средствами.

В литературе имеются отдельные сведения об использовании левamisола в терапии неврозоподобных состояний – при включении иммунокорректора в комплексную терапию наблюдалось клиническое улучшение за счет воздействия на такие симптомы, как эмоциональная лабильность, гиперестезия, церебралгические явления, физический и психический компоненты истощаемости (Лапицкий М.А., Каргин С.В., 1988).

Учитывая широкий спектр действия нуклеината натрия на иммунную систему, мягкость общебиологического действия, отсутствие противопоказаний и осложнений, этот препарат использовался в комплексной терапии больных невротическими расстройствами (Иванова С.А., 1995). В комплексную терапию 30 больных неврозом был включен нуклеинат натрия (1-я группа). Препарат назначался по 1000 мг ежедневно в течение 10 дней. Группу сравнения составили 32 больных неврозом (2-я группа), получавших идентичный комплекс психофармакотерапии, но без назначения нуклеината натрия. Показанием к применению нуклеината натрия служили наличие клинических синдромов ВИН и (или) лабораторно установленные нарушения в каком-либо звене иммунитета. На момент повторного иммунологического обследования после терапии среди больных, получавших нуклеинат натрия, лишь у 3 человек не было зарегистрировано позитивных клинических сдвигов, в группе 2 таковых случаев было в 3 раза больше.

В терапии посттравматических стрессовых расстройств и синдрома хронической усталости используется имунофан (Нестерова И.В, 1999). Профилактическое применение имунофана у лиц, подверженных постоянному воздействию факторов профессионального стресса, позволяет снизить риск возникновения психических и соматических расстройств. Клиническое изучение препарата показало его эффективность в случаях резистентного течения посттравматических стрессовых расстройств с сопутствующей вегетососудистой и нейроциркуляторной дистонией. Применение имунофана при посттравматических стрессовых расстройствах основано на его спо-

способности стимулировать антиоксидантную защиту, инактивировать свободнорадикальные соединения и восстанавливать иммунологические функции. Автором показано, что имунофан повышает психическую и соматическую адаптацию, снижает или устраняет депрессию, состояние тревоги, напряжения, нарушения сна, вегетососудистую дистонию.

Изучалась клинико-иммунологическая эффективность альфа-токоферола, транквилизатора гидроксизина гидрохлорид, применяемых в виде монотерапии и в их комбинации у соматически здоровых лиц, страдающих социально-стрессовыми расстройствами (Ширинский И.В. и др., 2003). У обследованных выявлены объективные признаки длительного влияния стресса, характеризующиеся эмоциональной напряженностью и психическими нарушениями: невротическими расстройствами, невротическими состояниями, невротическим развитием личности. При анализе изменений иммунного статуса до и после лечения обнаружены стимулирующее действие терапии на содержание $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -лимфоцитов и активность фагоцитирующих клеток. При сравнении препаратов альфа-токоферол превосходил гидроксизина гидрохлорид по влиянию на оксидантную функцию нейтрофилов. Статистически значимых различий между действием трех режимов лечения на фенотипические показатели Т-лимфоцитов не установлено. Сравнение действия комбинированного лечения и режимов монотерапии на функцию моноцитов позволяет предположить, что альфа-токоферол и гидроксизина гидрохлорид действуют синергично на это звено иммунитета.

Иммуномодуляторы (тималин, тимоген, миелопид и др.) широко применялись при лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС в первые месяцы после аварии и через год после радиационного воздействия (Смирнов В.С. и др., 2000).

В НИИПЗ СО РАМН осуществляется длительный мониторинг состояния системы иммунитета, соматического и психического здоровья у лиц (более 300 мужчин), принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС. Пограничные психические расстройства (ППР) у ликвидаторов развиваются под воздействием комплекса факторов: психогенных, экзогенно-органических, соматогенных, конституциональных. Клинические проявления пограничных психических расстройств у обследованных ликвидаторов имеют полиморфный характер, наблюдается существенное разнообразие симптоматики органического регистра – от простых астенических реакций до выра-

женных в различной степени проявлений психоорганического синдрома (Семке В.Я., 1999; Рудницкий В.А., Семке В.Я., 2007).

В табл. 13 и 14 приведены сравнительные характеристики синдромов ВИН и иммунного статуса ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с ППР, обследованных через 10–11 лет и 16–20 лет после аварии. Клиническая динамика пограничных состояний у обследованных ликвидаторов была представлена двумя периодами. В первом периоде преобладали неврозоподобные состояния экзогенно-органического генеза, представленные астеническими, аффективными и сенестопатическими расстройствами. Второй период представлен патохарактерологическими образованиями в виде стойких обсессивно-фобических, астенических, дистимических, ипохондрических расстройств с достаточно быстрым появлением интеллектуально-мнестических нарушений.

Сравнительный анализ иммунопатологических синдромов в двух группах показал, что у ликвидаторов спустя 16–20 лет после аварии на ЧАЭС реже встречается инфекционный синдром и чаще диагностируется аутоиммунный синдром, почти в 7 раз повышена частота встречаемости сочетания двух и более синдромов. Кроме того, у ликвидаторов прослеживается четкая тенденция к ухудшению соматического здоровья с высокой степенью инвалидизации. В лабораторных исследованиях Т-клеточный иммунодефицит (стойкое снижение двух и более фенотипов клеток) подтверждается у 74,7 % ликвидаторов 1-го периода и у 98,3 % ликвидаторов 2-го периода.

Таблица 13

**Клинические синдромы вторичной иммунной недостаточности
у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с ППР**

Синдромы ВИН	Группа сравнения	Периоды обследования ликвидаторов	
		1-й период, %	2-й период, %
Инфекционный	19,2	70,7	59,5
Аллергический	3,2	8,7	8,3
Аутоиммунный	0,1	10,7	15,2
Сочетанный	---	3,3	20,0
Всего	22,5	93,4	100,0

Примечание. Группа сравнения – психически здоровые люди общей популяции.

Таблица 14

**Показатели системы иммунитета у ликвидаторов аварии на ЧАЭС,
страдающих ППР в разные периоды обследования**

Показатели иммунитета	Здоровые мужчины	Ликвидаторы аварии на ЧАЭС	
		Спустя 10–11 лет после аварии	Спустя 16–20 лет после аварии
Лейкоциты, абс.	6,21±0,14	6,26±0,18	5,80±0,13 **
Лимфоциты, %	35,52±0,89	31,14±0,70 *	31,97±0,62 *
Лимфоциты, абс.	2,20±0,07	1,85±0,06 ***	1,84±0,05 ***
CD2 ⁺ , %	74,62±1,47	72,81±1,81	63,87±1,13 ***
CD3 ⁺ , %	68,76±1,54	56,32±1,69 **	52,04±1,22 **
CD4 ⁺ , %	39,75±1,40	28,70±1,83 ***	31,00±0,56 ***
CD8 ⁺ , %	23,10±1,40	18,48±1,46 **	21,69±0,57
CD72 ⁺ , %	9,55±0,72	12,51±0,81 **	9,71±0,62
HLADR ⁺ , %	17,41±1,40	20,57±1,38	21,50±0,88 **
CD16 ⁺ , %	10,60±0,85	9,75±0,77	8,96±0,47
ЦИК, усл. ед.	66,62±3,84	114,68±4,74 ***	111,01±5,08 ***
IgM, г/л	1,22±0,07	1,31±0,05	1,41±0,05
IgG, г/л	11,63±0,50	14,18±0,45 ***	14,22±0,48 ***
IgA, г/л	1,79±0,21	2,52±0,09 **	2,38±0,09 **
Фагоцит. индекс, %	81,48±2,10	73,13±1,29 **	72,33±1,35 **
Фагоцит. число	13,62±0,96	4,77±0,19 ***	5,93±0,22 ***

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность по отношению к уровню в группе здоровых мужчин.

Для ликвидаторов с пограничными психическими расстройствами были разработаны комплексные программы реабилитации, включающие методы экстраиммунотерапии и иммунотерапии с использованием широкого круга иммуноактивных препаратов (тималин, Т-активин, тимоген, иммунал, кламин, нуклеинат натрия и др.) в зависимости от глубины иммунных нарушений и сопутствующей соматической патологии (Волкова Е.М., 1998; Ветлугина Т.П. и др., 2001).

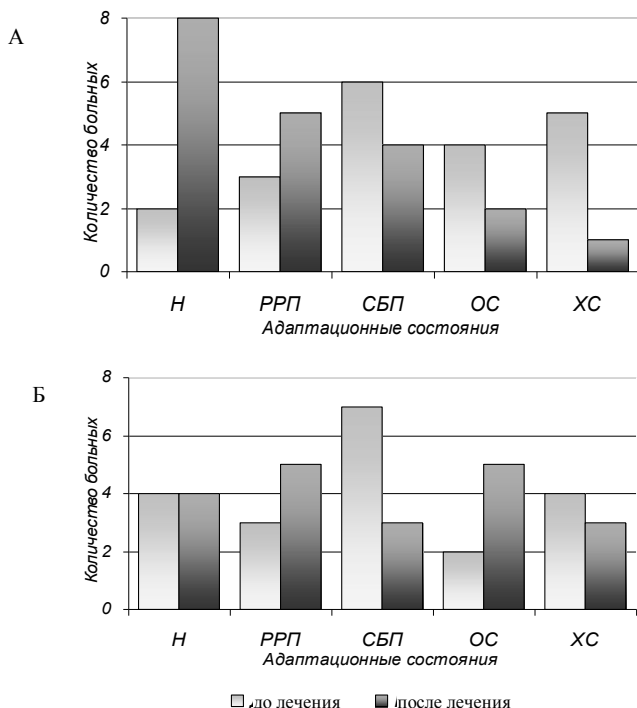
На отдаленном этапе после аварии (10–11 лет) в комплексную терапию ликвидаторов с различными неврологическими синдромами, хронической инфекцией и синдромами ВИН был включен полиоксидоний (Новикова Н.С. и др., 2003). В динамике лечения у пациентов наблюдалось субъективное улучшение самочувствия, снижение степени астенических проявлений, нормализация ряда иммунологических показателей с достоверным увеличением количества $CD3^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов, фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов. В.Б. Никитиной (2010) через 16–20 лет после аварии на ЧАЭС проведено клинико-иммунологическое обследование 40 ликвидаторов, поступивших на стационарное лечение с церебрastenическими расстройствами в рамках диагноза «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6 по МКБ-10). У всех пациентов отмечены выраженная церебрastenическая симптоматика, головные боли (часто с метеозависимым компонентом), нарушения сна; облигатными были мnestические расстройства и нарушения когнитивных функций: вязкость мышления, нарушения концентрации, переключаемости внимания (Рудницкий В.А., 2009). Обследованные были разделены на две группы: 1-я группа принимала только стандартную базисную терапию, адекватную психическому и соматическому состоянию; пациентам 2-й группы в базисную терапию подключали препарат полиоксидоний по 6 мг в/м 2 раза в неделю курсом 5 инъекций.

Анализ данных иммунологического обследования показал, что при поступлении в стационар у пациентов по сравнению со здоровыми мужчинами установлено достоверное снижение общего количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов-индукторов ($CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), натуральных клеток-киллеров ($CD16^+$), фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов. Установлены отклонения в иммуноглобулиновом спектре – у большинства пациентов отмечалось снижение концентраций IgM и IgG, повышение концентрации IgA и циркулирующих иммунных комплексов. На фоне терапии с включением полиоксидония у больных 2-й группы выявлено статистически значимое повышение по сравнению с аналогичными показателями до лечения количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), $CD8^+$ -лимфоцитов, фагоцитарной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов и

снижение уровня ЦИК. Отмечена тенденция к увеличению относительного количества лимфоцитов и натуральных киллеров CD16⁺. При повторном лабораторном анализе иммунного статуса у пациентов 1-й группы, принимавших только базисную терапию, значимых изменений показателей по сравнению с первой точкой обследования не установлено. Для пациентов, принимавших полиоксидоний, отмечена положительная динамика психического и соматического состояния. Субъективно после курса терапии пациенты отмечали улучшения самочувствия: уменьшилась общая слабость, утомляемость, улучшился сон. Объективно у пациентов нормализовалось артериальное давление, повысилось внимание и общая активность. В конце второй – начале третьей недели терапии наблюдалось снижение выраженности астенической симптоматики, повышение переносимости физических нагрузок и умственной работы. В 1-й группе больных аналогичная клиническая динамика наблюдалась в меньшей степени, значительно позже (в среднем на 5–7 дней) и улучшение носило менее устойчивый характер.

Используя циклическую модель смены адаптационных реакций, мы проанализировали изменения адаптационных состояний обследованных пациентов в динамике проводимой терапии с включением полиоксидония. На рис. 6, А представлены результаты комплексной терапии с включением иммуномодулятора полиоксидония. На фоне клинического улучшения увеличивается число лиц, адаптационные реакции которых укладываются в круг нормального функционирования и круг переходных состояний (или риск развития патологии). Уменьшается количество пациентов, по адаптационным механизмам характеризующихся как сбалансированная патология, круг острого и хронического стресса.

Другое распределение пациентов по адаптационным состояниям наблюдается по результатам базисной терапии – увеличивается число лиц круга переходных состояний и острого стресса; уменьшается количество пациентов, адаптационные механизмы которых характеризуются как сбалансированная патология и хронический стресс; число лиц круга нормального функционирования осталось прежним (рис. 6, Б).



Н – круг нормального функционирования; РРП – риск развития патологии;
СБП – круг сбалансированной патологии; ОС – круг острого стресса;
ХС – круг хронического стресса

Рис. 6. Распределение адаптационных реакций у ликвидаторов аварии на ЧАЭС на фоне включения в комплексную терапию полиоксидония (А) и на фоне традиционной терапии (Б)

В табл. 15 приведены значения рангов напряженности адаптационных реакций здоровых лиц (контроль) и обследованных в процессе терапии. До терапии в группах пациентов ранг напряженности был достоверно выше контрольного значения. По результатам терапии с включением полиоксидония ранг напряженности достоверно снижается, в то время как при базовой терапии ранг напряженности практически не отличается от исходных значений. Можно заключить, что адаптационные механизмы у пациентов после базисной терапии продолжают работать с нежелательным для здоровья напряжением.

Таблица 15

Значения рангов напряженности адаптационных реакций у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в динамике проводимой терапии

Терапия	Ранг адаптационных состояний	
	До лечения	После лечения
Контроль	4,49±0,20	
Базисная терапия	5,80±0,51*	5,43±0,50
Базисная терапия+полиоксидоний	6,40±0,45 **	4,05±0,48 #

Примечание. * – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; # – достоверность различий между точками обследования $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Таким образом, включение полиоксидония в терапию больных с органическими (астеническими) расстройствами оказывает позитивное влияние как на систему иммунитета, так и на клиническую картину заболевания, повышает адаптационные возможности больных.

В формировании пограничных нервно-психических расстройств органического круга принимают участие многие факторы. Одно из первых мест принадлежит различным перенесенным заболеваниям, интоксикациям и травмам головного мозга. В последние годы для лечения мозговых нарушений, возникающих после перенесенного инсульта, черепно-мозговых травм, инфекций головного мозга и других заболеваний, применяют терапевтические программы с использованием препаратов, стимулирующих метаболические процессы (Верещагин Е.И., Верещагин И.П., 2007; Корнеев А.Н., 2007; Силина Е.В., 2007; Скоромец А.А. и др., 2008).

Нами проведено исследование клинической и биологической эффективности препарата цитофлавина при лечении больных с непсихотическими психическими расстройствами органического регистра. Цитофлавин (ООО «НТФФ Полисан», Россия) – комплексное лекарственное средство, в его состав входят янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин. Цитофлавин активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, оказывает стимулирующее действие на дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты (Рыбак В.А., Бушкова С.С., 2006; Шевченко Л.А., Евдокимов В.А., 2007).

В группу обследования включены 38 человек (средний возраст $44,81 \pm 9,22$ года) с диагнозом «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.68 в рамках МКБ-10), преимущественно травматического, сосудистого и инфекционного генеза. Для пациентов было характерно наличие выраженной астенической (церебрастенической) симптоматики, головных болей с метеозависимым компонентом, часто встречались нарушения сна. Обязательными были мнестические расстройства и нарушения других когнитивных функций (тугоподвижность, вязкость мышления, нарушения концентрации, переключаемости внимания и т.д.). Ведущим клиническим синдромом был астено-цефалгический – 50,0% случаев, дистимико-дисфорический – 31,3% больных, психоорганический синдром установлен у 18,7% пациентов. Давность заболевания составила от 2 до 15 лет.

Пациенты получали медикаментозную (базисную) терапию, которая обычно применяется для лечения расстройств органического профиля (дегидратационно-рассасывающая, ноотропная, ангиопротекторная и общеукрепляющая терапия). Все обследованные были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты, в комплекс базисной терапии которых был включен цитофлавин (16 человек), вторую группу – больные, которые принимали только базисную терапию (группа сравнения – 22 человека). Цитофлавин назначали внутривенно капельно 1 раз ежедневно в течение 10 дней. Иммунологическое обследование проводили в динамике: до начала терапии и после терапии.

Для пациентов, принимавших цитофлавин, была характерна более выраженная положительная динамика психического и соматического состояния. С пятого–шестого дня у данных пациентов отмечалось уменьшение выраженности цефалгий, повышение внимания, общей активности. Позже (конец второй – начало третьей недели терапии) наблюдалось ослабление метеозависимости. Примерно в этот же период отмечалось и значительное уменьшение астенической симптоматики, повышение переносимости умственных и физических нагрузок и продуктивности умственной работы. В группе сравнения аналогичная динамика наблюдалась в меньшей степени и значительно позже, улучшение носило менее устойчивый характер.

На фоне клинического эффекта отмечено позитивное влияние комплексной терапии с цитофлавином на систему иммунитета, особенно при выраженных астенических состояниях, обусловленных

сочетанием органических расстройств, соматической патологии и клинических синдромов ВИН. Данные лабораторного обследования иммунной системы пациентов приведены в табл. 16. При поступлении в стационар у обследованных пациентов по сравнению с контролем (здоровые люди) установлено достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов $CD3^+$, Т-хелперов-индукторов $CD4^+$, цитотоксических Т-супрессоров – $CD8^+$, и $HLADR^+$ -лимфоцитов. На фоне лечения цитофлавином отмечена позитивная динамика показателей иммунитета, которая не выявлялась у пациентов группы сравнения. Проведенное исследование показало, что цитофлавин повышает клиническую эффективность комплексной терапии пациентов с органическим астеническим расстройством и оказывает иммуномодулирующее действие.

В результате исследования больных с астеническими расстройствами (Александровский Ю.А. и др., 2003; Мороз И.Н., Теплова С.Н., 2003; Мороз Н.Н. и др., 2003) установлено повышение в сыворотке крови уровня $TNF-\alpha$, $IL-2$ и особенно растворимых рецепторов к нему, повышение соотношения количества растворимого R к $IL-2$ /количества $IL-2$. Для коррекции функции единого психонейроиммунного комплекса в лечении пациентов с психогенной астенией применялись иммуномодуляторы ликолипид и глутоксим. Показано, что комплексная терапия сопровождалась не только нормализацией иммунного гомеостаза, но и более быстрым обратным развитием астенических симптомов. Комплексная терапия с глутоксимом вызвала достоверное по сравнению с точкой исследования до начала терапии снижение концентрации $TNF-\alpha$. Максимальный эффект на показатели иммунного статуса обнаружен у пациентов с психогенной астенией, получавших в комплексном лечении ликолипид – установлено достоверное повышение количества $CD8^+$ -лимфоцитов и достоверное снижение соотношения $CD4^+/CD8^+$, выявлено четырехкратное снижение количества лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу.

Клинико-иммунологическое исследование эффективности отечественного иммуномодулятора галавита у больных с невротическими и соматоформными расстройствами выявило положительную динамику тревожных расстройств по результатам анализа шкал Гамильтона и Шихана, а также хорошую переносимость препарата при отсутствии нежелательных явлений (Куликова Т.Ю., Гурина О.А., 2004). Установлено потенцирующее влияние галавита на действие фено-

Таблица 16

**Показатели клеточного иммунитета у больных с органическим
астеническим расстройством в процессе терапии цитофлавином
и традиционной терапии (M±m)**

Показатели иммунитета	Контроль	Цитофлавин		Традиционное лечение	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоц., $10^9/\text{л}$	5,70±0,09	5,96±0,26	5,92±0,27	5,92±0,34	5,83±0,29
Лимф., %	33,30±0,58	36,31±2,20	31,88±1,11	31,46±2,50	32,00±2,45
CD3 ⁺ , %	66,85±0,61	58,25±1,81 $p_1 < 0,001$	65,19±1,96 $p_2 < 0,05$	56,46±2,80 $p_1 < 0,001$	60,36±2,64 $p_3 < 0,05$
CD4 ⁺ , %	38,78±0,44	32,31±0,97 $p_1 < 0,001$	35,75±1,56	31,46±1,02 $p_1 < 0,001$	31,91±1,27 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
CD8 ⁺ , %	25,56±0,39	22,69±0,61 $p_1 < 0,001$	25,63±0,94 $p_2 < 0,05$	21,69±1,12 $p_1 < 0,01$	25,09±1,39 $p_2 < 0,05$
HLADR ⁺ , %	18,41±0,44	15,46±1,70 $p_1 < 0,001$	18,42±1,44	18,67±2,17	21,73±2,22
CD16 ⁺ , %	9,46±0,27	9,54±0,92	13,17±1,41 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10,69±1,08	11,54±1,50

Примечание. p_1 – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p_2 – достоверность различий по отношению к точке обследования до лечения; p_3 – достоверность различий между точками после лечения обследованных групп.

тропила при терапии астенических расстройств. Наибольшее анти-астеническое действие комплексная терапия с включением галавита оказывала в группе больных с соматогенной астенией. Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов до лечения и после курса терапии достоверно не отличался, хотя отмечалась отчетливая тенденция к нормализации исследуемых показателей. Постепенное снижение уровня IL-1 совпадало со снижением тревоги по шкалам Гамильтона и Шихана, что позволило авторам признать IL-1 наиболее значимым показателем для оценки терапевтических результатов. Л.Д. Арсененко и др. (2008) установлен позитивный терапевтический эффект при лечении пациентов с выраженным иммунодефицитом, страдающих хронической герпетической инфекцией с коморбидными непсихотическими психическими расстройствами, в комплекс лечения которых включался галавит.

При включении галавита в комплекс базисной терапии больных алкоголизмом с выраженной астенической симптоматикой на этапе

постабстинентного состояния, а также больных наркоманией выявлено комбинированное действие иммуномодулятора на редукцию астенической симптоматики, позитивную динамику параметров иммунитета, компонентов системы оксида азота, улучшение когнитивных функций, снижение тревожности, повышение активности и работоспособности (Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., 2005; Ветлугина Т.П. и др., 2007; Панченко Л.Ф. и др., 2008).

Анализ данных литературы, собственный многолетний опыт клинико-иммунологических исследований, проводимых в НИИПЗ СО РАМН (Ветлугина Т.П. и др., 2001; Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., 2010), легли в основу разработки дифференцированных программ иммунореабилитации пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (табл. 17).

Таблица 17

**Дифференцированные программы иммунореабилитации
при непсихотических психических расстройствах**

Нарушения системы иммунитета	Нозология	Схемы иммунотерапии в комплексе адекватной психическому состоянию психофармакотерапии
1	2	3
Отсутствие клинических синдромов ВИН, состояние адаптационных реакций – острый стресс, отклонения в иммунограмме соответствуют кругу острого стресса	ПАС, ПДАС, расстройство адаптации	Экстраиммунотерапия (психотерапия, рефлексотерапия, физиотерапия)
Отсутствие клинических синдромов ВИН, состояние адаптационных реакций – острый стресс, отсутствие отклонений в иммунограмме (неадекватная реакция иммунной системы на состояние острого стресса)	ПТСР, расстройство адаптации	Экстраиммунотерапия (адаптогены, психотерапия, общеукрепляющая, физиотерапия)
Клинические синдромы ВИН с преобладанием инфекционного, состояние адаптационных реакций – риск развития патологии, относительная нормоиммунограмма	Расстройство адаптации, органическое астеническое расстройство	Экстраиммунотерапия (витамины, микроэлементы), иммунотерапия (тимоген)

Продолжение табл. 17

1	2	3
Клинические синдромы ВИН с преобладанием инфекционного, состояние адаптационных реакций – сбалансированная патология, Т-клеточный иммунодефицит (снижение популяций Т-лимфоцитов)	Затяжное течение неврологических расстройств	Иммунотерапия (<i>тимоген, галавит, полиоксидоний</i>), общеукрепляющая терапия
Клинические синдромы ВИН (инфекционный, аллергический, инфекционно-аллергический); состояние адаптационных реакций – хронический стресс, неопределенные состояния; Т-клеточный иммунодефицит, угнетение показателей фагоцитоза	Органическое астеническое расстройство, органическое расстройство личности, ПТСР с затяжным течением	Иммунотерапия (<i>ликопид, бронхомунал, рибомунил, деринат, кламин, иммунал, тимоген, полиоксидоний, галавит, цитофлавин, кортексин</i>)
Клинические синдромы ВИН, преимущественно аутоиммунный, состояние адаптационных реакций – хронический стресс, неопределенные состояния; активированный тип иммунного статуса (лейкоцитоз, повышение В-лимфоцитов, уровня ЦИК, иммуноглобулинов)	Органическое астеническое расстройство, органическое расстройство личности	Экстраиммунотерапия (<i>цитофлавин, кортексин, энтеросорбция и другие методы экстраиммунотерапии</i>)

В формировании пограничной патологии отчетливо проявляется взаимосвязь двух противоположных процессов – саногенеза и патогенеза; психогенные механизмы играют роль триггера в возникновении психической дезадаптации, в дальнейшем, по мере ее прогрессирования, ведущее значение приобретают эндогенные и экзогенно-органические механизмы (Семке В.Я., 1999). Стратегия иммунореабилитационных мероприятий при пограничных нервно-психических расстройствах также определяется различным механизмом иммуносупрессии (психогенез, соматогенез) и строится по двум направлениям: экстраиммунотерапии и собственно иммунотерапии. При неврозах, невротических реакциях ведущим фактором, определяющим психонейроиммунные взаимодействия, является психогенез. Изменения системы иммунитета в этом случае носят адаптивный характер, сохранность компенсаторных механизмов обуславливает реабилитацию по саногенному типу с предпочтением методов экстраим-

мунотерапии. Ведущим фактором психонейроиммунных взаимодействий при затяжных течениях пограничных расстройств, осложненных соматической патологией, является соматогенез. Нарушения системы иммунитета в этом случае носят патологический характер, истощение компенсаторных механизмов требует включения программ собственно иммунотерапии.

Необходимо отметить, что клинические синдромы вторичной иммунной недостаточности у пациентов, поступающих в отделение пограничных состояний, отмечаются, как правило, в анамнезе и сопутствующие соматические заболевания находятся в стадии ремиссии. Чаще всего это инфекционный, аллергический, инфекционно-аллергический, аутоиммунный синдромы: нейродермиты, поллинозы, повышенная реакция на определенные продукты, лекарственные средства, различные препараты, хронический бронхит с астматическим компонентом, бронхиальная астма, заболевания щитовидной железы, артриты. При обострении этих заболеваний пациенты принимают лечение в специализированных учреждениях, наблюдаются у аллерголога, эндокринолога. Вместе с тем нередко хронический бронхит, бронхиальная астма, эндокринная патология, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта обусловлены сложным взаимодействием соматогенных и психогенных факторов (Коркина М.В. и др., 1997; Семке В.Я. и др., 1998; Смулевич А.Б., 2000; Белокрылова М.Ф., 2000; Краснов В.Н., 2002; Гарганеева Н.П. и др., 2004; Арсененко Л.Д. и др., 2008). По данным В.Ф. Лебедевой и др. (2010), 18–20% пациентов общесоматической сети страдают психосоматическими расстройствами и нуждаются в консультации или лечении у психиатра. Среди этого контингента заболевания эндокринной системы составляют 16,3%, болезни органов дыхания и лор-болезни – 7%, ЖКТ – 8,4%, костно-мышечной системы – 2,3%. Наиболее рациональным лечением для таких пациентов является психофармакологический и психотерапевтический комплексы с подключением при необходимости иммунотерапии.

2.3. Методы иммунотерапии при шизофрении

Многолетними исследованиями иммунопатологии при шизофрении в рамках инфекционной (вирусной), аутоиммунной, нейротрансмиттерной и нейроиммунной моделей шизофрении убедитель-

тельно доказана важная роль системы иммунитета в патогенезе эндогенного заболевания (Коляскина Г.И., Секирина Т.П., 1990; Ветлугина Т.П., 1993; 2000; Невидимова Т.И., 1997; Цыганков Б.Д., 1997; Коляскина Г.И. и др., 2007; DeLisi L.E. et al., 1984; Kaschka W.P., 1985; Crow T.J., 1988; Ackenchain M., 1998; Kronfol Z., Remick D.G., 2000; Muller N. et al., 2000; Muller N., Schwarz M.J., 2006). В целом состояние системы иммунитета при шизофрении можно охарактеризовать как иммунологический дисбаланс с угнетением Т-клеточного и активацией гуморального звеньев иммунитета. Полученные данные находятся в соответствии с гипотезой активации Т-хелперов 2-го типа (Th-2), что приводит к дисбалансу Th-1/Th-2 иммунного ответа, изменению цитокинового профиля, нарушениям нейроиммунного взаимодействия и передаче сигналов между нервной и иммунной системами (Schwarz M.J. et al., 2001; Urakubo A. et al., 2001; Kim Y.K. et al., 2004; Nawa H., Takei N., 2006; Pae C.U. et al., 2006; 2007; Strous R.D. et al., 2006; Maino K. et al., 2007).

Основываясь на данных иммунологических исследований, выявления роли нейроиммунных нарушений в патогенезе шизофрении в комплексе лечения эндогенных больных, стали применять широкий спектр иммуноактивных (иммунотропных) препаратов: иммуносупрессоров, иммуностимуляторов, иммуномодуляторов.

В 70–80-е годы, при доминировании аутоиммунной гипотезы шизофрении (выявление противомозговых и противотимических антител, высоких концентраций иммуноглобулинов, иммунных комплексов), считали необходимым включение в программы терапии иммуносупрессирующих препаратов (циклофосфан, азатиоприн, тиофосфамид). Дальнейшее развитие иммунологических исследований при эндогенных психозах выявило, что причиной аутоиммунного компонента при шизофрении может быть угнетение Т-клеточного звена иммунитета. В этой связи в терапии больных стали применять иммуностимулирующие препараты (продигиозан, пропермил, левамизол, нуклеинат натрия и др.) в комбинации с основной антипсихотической терапией.

Двойное слепое контролируемое исследование выявило позитивный клинический эффект применения левамизола (левотетрамиол – синтетический иммуномодулятор с преимущественным воздействием на Т-клеточное звено иммунитета) при лечении терапевтически резистентных больных шизофренией (Мосолов С.Н., Зайцев С.Г., 1982). Р.Г. Голодец и др. (1983) показали, что использова-

ние левамизола в комплексном лечении больных шизофренией способствует редукции продуктивной психопатологической симптоматики, дезактуализации болезненных переживаний, оживлению интересов, упорядочению поведения, ускорению последующего выхода из психоза, у части больных происходит полный регресс продуктивной психопатологической симптоматики. Выявляется заметный активирующий эффект в отношении ряда дефицитарных расстройств. Многие исследователи (Коган Р.Д., Максимальдо Ю.Б., 1983; Савченко В.П., 1984; Петров Н.А. и др., 1988; Голодец Р.Г., Максимова Э.Л., 1988; Максимальдо Ю.Б., 1988 и др.) отмечают высокий уровень корреляции клинического эффекта с данными иммунологических исследований. Так, если исходные (до терапии) показатели свидетельствовали о неполноценности Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, то в процессе терапии с включением левамизола выявлялись отчетливые признаки нормализации иммунного статуса с редукцией процессов нейросенсибилизации и повышением функциональной активности Т-лимфоцитов. Часто нормализация иммунного статуса опережала улучшение в клинической динамике заболевания. Кроме того, иммуномодулирующее влияние левамизола вызывает и общий саногенный эффект в виде улучшения физического состояния больных, уменьшения астенических проявлений у лиц с сопутствующими соматическими заболеваниями (Семенов С.Ф. и др., 1988). Эти же авторы высказывают мнение, что мобилизация защитных сил организма способствует преодолению сформировавшейся терапевтической резистентности или адаптации к психофармакологическим средствам, а в ряде случаев десенсибилизации и лучшей переносимости ранее применявшихся средств. Однако, несмотря на клинический и иммунологический эффекты левамизола, описанные некоторыми авторами, его использование ограничено вследствие значительной частоты побочных реакций и осложнений (агранулоцитоз, лейкопения, аллергические реакции).

С.В. Шестаковым (1979) показана целесообразность применения нуклеината натрия (натриевая соль дрожжевой РНК) в терапии больных шизофренией. По данным автора, лишь у 9 больных из 142 обследованных нуклеинат натрия не оказал положительного терапевтического действия, и это были пациенты со злокачественным течением шизофренического процесса, в клинической картине которых преобладала кататонно-гебефреническая симптоматика. У остальных больных наряду с выраженным клиническим

эффектом нуклеинат натрия способствовал нормализации иммунного гомеостаза.

Л.А. Стукалова и др. (1988) на основании сравнения действия различных иммуноактивных препаратов (левамизол, нуклеинат натрия, циклофосфан, азатиприн, тиофосфамид) пришли к выводу, что нуклеинат натрия является наиболее безвредным препаратом для целей коррекции иммунологической недостаточности у больных шизофренией. Он не вызывает осложнений, в некоторых случаях снижает порог терапевтической чувствительности организма больных к психотропным препаратам, способствуя тем самым снижению терапевтических доз. Отмечено уменьшение частоты повторных поступлений в стационар больных исследуемой группы в 2,5 раза. В то же время использование нуклеината натрия не всегда эффективно, особенно у больных с депрессивным синдромом, выраженными признаками иммунной недостаточности, резистентных к психофармакотерапии.

В терапии шизофрении и большой депрессии широко используются пептиды тимуса, что обосновано дефицитом Т-клеточного звена иммунитета при неблагоприятном течении эндогенных психозов (Исмаилов Н.В. и др., 1988; Говорин Н.В., Ступина О.П., 1990; Кутько И.И. и др., 1992; Перевезнюк А.Г., 1993; Рачкаускас Г.С. и др., 2005). Многие исследователи отмечают, что к концу курса лечения тималином на фоне психофармакотерапии нормализация показателей клеточного иммунитета наблюдается у большинства пациентов. Восстановление иммунологических показателей, как правило, находится в прямой зависимости от клинического эффекта препарата. Тималин на фоне антидепрессантов и нейролептиков при маниакально-депрессивном психозе (биполярный тип течения) и периодической шизофрении (депрессивно-параноидный вариант) облегчает редукцию депрессивной симптоматики и снижает выраженность аутоиммунной инсулинорезистентности (Кутько И.И. и др., 1992). При применении тактивина на фоне продолжающейся основной терапии В.Н. Краснов и др. (1992) отмечают повышение терапевтической чувствительности к психотропным препаратам, нормализацию иммунорегуляторного индекса, снижение уровня аутоантител, а также собственный психотропный эффект тактивина (умеренный стимулирующий эффект).

С целью преодоления резистентности к лечению на фоне 7–10-дневной отмены психотропной терапии был использован тималин

(Невидимова Т.И., 1997). Препарат эффективен в качестве «терапии прикрытия», аналогичный курс иммунотерапии возможен на фоне психофармакологического лечения. Применение лепонекса в комплексе с тималином у «эндогенно» резистентных больных параноидной шизофренией (Говорин Н.В., 1992) позволяет существенно повысить эффективность противорезистентных мероприятий и способствует нормализации нейроаутоиммунных реакций. Преодоление «фармакогенной» резистентности может, по данным автора, успешно осуществляться проведением коротких курсов (10–12 сеансов) форсированной инсулинокоматозной терапии с тималином. Для профилактики формирования резистентности у больных с высокой концентрацией противолечкарственных антител в крови целесообразно каждые 2 месяца непрерывной психофармакотерапии проводить курс форсированного диуреза с тималином продолжительностью 7–10 дней на фоне полной отмены психотропных препаратов. Для больных с церебральной резидуально-органической недостаточностью показана «щадящая» психофармакотерапия в сочетании с тималином и антиоксидантами. По данным А.П. Музыченко и др. (1995), эффективность использования тималина для преодоления терапевтической резистентности при приступообразно-прогредиентной шизофрении превышает эффективность левамизола, продигиозана и внутрисосудистого облучения крови лазером, особенно при наличии положительной пробы с препаратом *in vitro*.

В литературе имеются данные по применению методов сочетанной иммуно- и экстраиммунотерапии в лечебном комплексе больных шизофренией, которые способствуют восстановлению иммунного и метаболического гомеостаза, приводят к преодолению терапевтической резистентности (Кутько И.И. и др., 2005; 2008). Авторы использовали комбинации эрбисола и циклоферона, эрбисола и тимогена, имунофана и спленина, полиоксидония и энтеросорбции.

Особую сложность в лечении больных шизофренией представляют побочные эффекты и осложнения, резистентность к психотропным препаратам, возникающие при длительной психофармакотерапии. Как показали исследования, проведенные в НИИПЗ СО РАМН (Nikiforova O.A. et al., 2000; Ветлугина Т.П. и др., 2001; 2006; Найденова Н.Н. и др., 2001; Никифорова О.А. и др., 2001; Лобачева О.А. и др., 2003), побочные эффекты и резистентность к психофармакотерапии формируются на фоне дефицита и функциональных нарушений основных популяций иммунокомпетентных

клеток, активации гуморальных факторов иммунитета, дисбаланса продукции ряда цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, TNF- α , INF- α , INF- γ) лейкоцитами больных. В связи с этим до настоящего времени остаются актуальными разработка программ лечения терапевтически резистентных больных, поиск наиболее оптимальных средств, сочетающих в себе эффективность, отсутствие осложнений и побочных действий. Этим требованиям в ряду многочисленных иммуоактивных препаратов в определенной мере отвечает тимоген (Цыркунов В.М., 1990; Хавинсон В.Х., 1991).

Тимоген является синтетическим аналогом естественных иммуномодуляторов эндогенного происхождения и представляет собой низкомолекулярный дипептид L-глутамил-L-триптофан, входящий в активный центр тимического гормона тимозина. Тимоген оказывает влияние на реакции клеточного иммунитета и неспецифическую резистентность организма; стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения, улучшает течение процессов клеточного метаболизма; усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, индуцирует экспрессию дифференцировочных рецепторов на мембранах лимфоцитов, нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями. Кроме того, тимоген обладает психостимулирующим, анксиолитическим, антидепрессивным эффектами (Ашмарин И.П., 1992; Невидимова Т.И., Суслов Н.И., 1995; Невидимова Т.И., 1997).

Для оптимизации лечения больных шизофренией нами разработаны различные комплексные программы лечения с включением тимогена, которые направлены на преодоление резистентности к психофармакотерапии и коррекцию иммунной недостаточности, выявленную у таких пациентов (Васильева О.А. и др., 1993; Никифорова О.А. и др., 2000; Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В. и др., 2006; Лобачева О.А., 2010).

С целью преодоления резистентности к терапии больным проводят одномоментную отмену психотропных средств с одновременным назначением иммуномодулятора тимогена внутримышечно или интраназально различными курсами (Патент РФ № 2177326, 2001) или иммуномодулятор включают в комплекс психофармакотерапии. Интраназальное введение препарата безболезненное, и некоторые авторы (Ашмарин И.П., 1992) отмечают большую продолжительность и эффективность действия нейропептидов при данном способе введения, возможно, из-за особых механизмов преодоления гемато-

энцефалического барьера. Больные шизофренией при поступлении в стационар получали психофармакологическую терапию среднетерапевтическими и высокими дозами нейролептиков и антидепрессантов по общепринятым схемам, отвечающим современным принципам адекватности лечения. При отсутствии ожидаемого положительного эффекта в течение 20–30 дней больные расценивались как труднокурабельные, и им с целью преодоления резистентности к психофармакологическим препаратам назначался тимоген по различным схемам. Результаты лечения оценивали клинически и иммунологически на 12–14-й день с момента назначения тимогена. Динамика состояния больных оценивалась качественно с градациями «улучшение» (незначительное и отчетливое), «без улучшения» (отсутствие динамики, усиление симптоматики).

Клинический эффект комплексной терапии заключался в дезактуализации продуктивных расстройств, смягчении измененного аффекта, повышении активности пациентов, упорядочении поведения. Повторное иммунологическое обследование пациентов выявило, что клинический эффект сопровождается позитивной динамикой ряда показателей иммунитета (рис. 7). Отмечена нормализация (или тенденция к уровню контроля) общего количества лимфоцитов, лимфоцитов $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $HLA-DR^+$ -фенотипов, уровня циркулирующих иммунных комплексов и концентрации IgG.

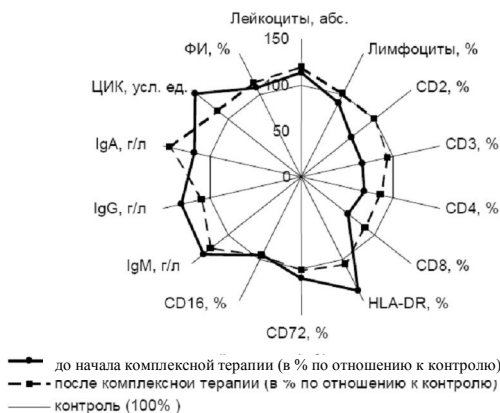


Рис. 7. Показатели иммунитета труднокурабельных больных шизофренией в динамике комплексного лечения с включением тимогена

Дезадаптирующее влияние нейролептиков на организм связано с их токсичностью и выражается в экстрапирамидных расстройствах, соматовегетативных проявлениях, токсических, токсико-аллергических и других побочных эффектах (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Смулевич А.Б., 2000; Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г., 2006; King D.J., 1990; Emerick D.F., Sanberg P.R., 1991; Lader M. et al., 1993). Побочные эффекты психотропных препаратов и нейролептические осложнения зачастую изменяют картину основного психопатологического синдрома, требуют дополнительного лечения, а иногда могут быть опасны для жизни больного. Чаще всего побочные проявления и соматоневрологические осложнения возникают при средних и больших дозах нейролептиков и у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями. Эти осложнения связаны как с непосредственным действием психотропных препаратов, так и с участием других звеньев патогенеза, т.е. нарушениями иммунитета, снижением защитных иммунных механизмов, что приводит к обострению соматических заболеваний, утяжеляет психопатологическую симптоматику, значительно затрудняет продолжение дальнейшей психофармакотерапии.

Для купирования или смягчения экстрапирамидных расстройств и соматовегетативных проявлений, возникающих при лечении нейролептическими препаратами, используются корректоры побочных действий, такие как циклодол (артан, паркопан, ромпаркин), акинетон, тремблкс. Применение данных препаратов в повседневной практике не всегда эффективно, так как они имеют ряд недостатков и противопоказаний, особенно для пожилых пациентов.

Для преодоления экстрапирамидных, соматоневрологических, токсико-аллергических побочных проявлений психофармакотерапии нами разработан способ сорбционной детоксикации, относящийся к методам экстраиммунотерапии (Патент РФ № 2164799 от 10.04.2001 г.). С этой целью используется энтеросорбент СУМС-1 (производство ООО «Биосорб», Новосибирск).

СУМС-1 представляет собой прочные округлые гранулы черного цвета – минеральную матрицу (оксид алюминия), покрытую углеродом. СУМС-1 не растворяется в воде, спирте, органических и биологических средах, обладает высокоразвитой поверхностью, сочетающей гидрофильные и гидрофобные центры, развитой мезо- и макропористой структурой. Вследствие таких особенностей структуры СУМС-1 выводит из организма эндо- и экзотоксины различного происхождения, микробные клетки и их токсины, средне- и высокомо-

лекулярные соединения. В то же время сорбент не выводит из организма низкомолекулярные соединения, витамины, гормоны, не вызывает изменений водно-солевого баланса, способствует выведению из организма тяжелых металлов, не токсичен, не метаболизируется в ЖКТ, выводится из организма в течение 24–48 часов. Энтеросорбент СУМС-1 зарегистрирован Фармакологическим комитетом РФ как средство для детоксикации организма при острых и хронических отравлениях, алкогольном абстинентном синдроме, заболеваниях, сопровождающихся эндотоксикозом. В комплексе терапии больных шизофренией СУМС-1 применен впервые. Поскольку при шизофрении важную роль играет фактор интоксикации, как эндогенной, связанной с природой заболевания (Узбеков М.Г., 2008), так и экзогенной, обусловленной длительным приемом психотропных препаратов, включение метода сорбционной детоксикации с использованием энтеросорбента СУМС-1 в комплекс лечения больных шизофренией вполне оправданно.

Больным шизофренией на фоне адекватной психофармакологической терапии при возникновении у них побочных экстрапирамидных, соматоневрологических, токсико-аллергических проявлений назначается энтеросорбент СУМС-1 в течение 14 дней. Клинико-иммунологические результаты лечения оценивались через 14–16 дней (считая с 1-го дня приема препарата СУМС-1).

Применение энтеросорбента СУМС-1 положительно влияло на показатели иммунной системы (рис. 8). Повторное лабораторное обследование выявило нормализацию количества Т-лимфоцитов $CD3^{+}$ - и $CD4^{+}$ -фенотипов, тенденцию к нормализации числа Т-лимфоцитов $CD2^{+}$ -фенотипа и достоверное снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Биохимические показатели крови характеризовались существенным снижением в сыворотке крови уровня аминотрансфераз – АсАТ и АлАТ (Лобачева О.А. и др., 2003).

Кроме того, устранение побочных осложнений с помощью СУМС-1 позволяет дифференцировать экстрапирамидные психотические обострения с обострением психоза, связанным с прогрессивным течением болезни. Это свойство энтеросорбента СУМС-1 является очень важным в практике врачей-психиатров, так как обострение психоза требует усиления психофармакологического воздействия, которое в случае экстрапирамидных психотических обострений может способствовать их усугублению.

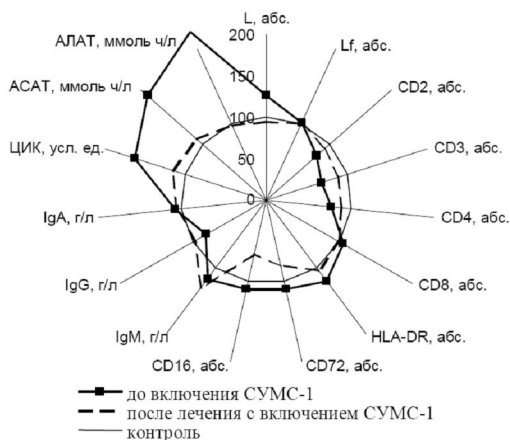


Рис. 8. Показатели иммунного статуса и уровень трансаминаз у больных шизофренией в динамике комплексной психофармакотерапии с включением СУМС-1

С целью снижения токсического действия психотропных средств, повышения чувствительности к фармакотерапии в комплекс лечения 14 больных с давностью заболевания более 15 лет ($21,4 \pm 8,8$ года), длительно принимающих традиционные нейролептики ($19,7 \pm 9,5$ года), со сформировавшейся резистентностью к терапии разработан метод сочетанной иммунотерапии и экстраиммунотерапии (энтеросорбции) (Ветлугина Т.П. и др., 2006). Больные на фоне психофармакотерапии получали энтеросорбент СУМС-1 по 30 г 2 раза в день за 1,5 часа до (или после) еды и приема лекарств в течение 10 дней; затем в комплекс терапии включали иммуномодулятор тимоген внутримышечно по 1 мл 0,01% раствора (100 мкг/мл) ежедневно в течение 5 дней. Группу сравнения (стандартная психофармакотерапия) составили 14 человек.

Исследование проводилось в двух точках: до начала лечения и по окончании применения СУМС-1 и тимогена. Улучшение психического состояния в основной группе наблюдалось у 9 из 14 пациентов (64,3%), а в группе сравнения – у 3 пациентов (21,4%). Больные становились спокойнее, более контактными, улучшался сон, выравнивалось настроение, упорядочивалось поведение, больные активнее включались в трудовой процесс, более спокойно стали относиться к

бредовым идеям. Пациенты отмечали улучшение общего самочувствия: улучшался аппетит, уменьшались или исчезали боли в области печени, значительно уменьшались или полностью исчезали токсико-аллергические реакции в виде высыпаний на коже. Ухудшение психического состояния выявлено у двух пациентов основной группы (усилились голоса, тревожность, нарушился сон) и одного больного группы сравнения. Психическое состояние не изменилось у 3 больных основной группы и 10 пациентов группы сравнения.

В табл. 18 суммированы данные по клинической эффективности (процент лиц с позитивным клиническим эффектом) разработанных методов иммунокоррекции при шизофрении.

Включение в программы реабилитации больных шизофренией предложенных методов иммунокоррекции сопровождается позитивной динамикой параметров гомеостаза, оптимизацией нарушенного нейроиммунного взаимодействия, что позволяет повысить чувствительность к психофармакологическим препаратам, ускорить редукцию психопатологической симптоматики, значительно уменьшить побочные проявления нейролептической терапии, в конечном итоге повысить эффективность лечения и улучшить психосоциальное функционирование больных шизофренией.

Таблица 18

Эффективность схем лечения больных шизофренией с включением методов иммунокоррекции (%)

Схемы лечения	Основная группа	Группа сравнения
<i>Тимоген на фоне одномоментной отмены психотропных средств</i> (группа сравнения – одномоментная отмена психотропных средств):		
внутримышечно	66,0	30,0
интраназально	73,0	36,0
<i>Тимоген на фоне психофармакотерапии</i> (группа сравнения – психофармакотерапия без назначения тимогена):		
внутримышечно	68,6	32,1
интраназально	60,6	40,0
<i>Энтеросорбент СУМС-1 на фоне психофармакотерапии</i> (группа сравнения – психофармакотерапия без назначения СУМС-1)	80,0	41,7
<i>Сочетанное включение тимогена и энтеросорбента СУМС-1 в психофармакотерапию</i> (группа сравнения – стандартная психофармакотерапия)	64,3	21,4

2.4. Иммунологические подходы к оптимизации терапии депрессивных расстройств

Многие пациенты с депрессией имеют те или иные нарушения, связанные с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, одним из последствий которых может быть иммунодепрессия и повышенная восприимчивость к иммуноопосредованным заболеваниям (Zorrilla E. et al., 2001; Segerstrom S.C., Miller G.E., 2004; Anisman H., 2005; Sephton S.E. et al., 2009). У больных депрессией нарушена пролиферативная реакция лимфоцитов на митогены, снижены количество и функциональная активность NK-клеток. В то же время депрессия не обязательно приводит к иммунодефициту и может сопровождаться иммуноактивацией с повышением уровня медиаторов воспаления и аутоиммунных реакций (Клиническая психонейроиммунология., 2003; Бутома Б.Г., 2006; Кутько И.И. и др., 2007; Maes M. et al., 1993; Ackenheil M. et al., 1993; Amsterdam J.D., 2007).

Собственно иммунотерапия депрессии исторически связана с иммунотерапией шизофрении, поскольку попытки иммунокоррекции предпринимались в основном при «большой депрессии» – эндогенных психотических формах аффективной патологии (Краснов В.Н., 1992; Кутько И.И., 1992; Schaefer M. et al., 2001). В современной отечественной литературе для иммунокоррекции и оптимизации лечения эндогенных депрессий описанный подход сохраняется: схемы использования иммуномодуляторов бактериального, костномозгового, синтетического, тимусного происхождения и системной энзимотерапии при циклотимии и рекуррентной депрессии не отличаются принципиально от способов иммунотерапии шизофрении (Невидимова Т.И., 1997; Бутома Б.Г., 2007).

Критериями необходимости использования иммунокоррекции для оптимизации терапии депрессии являются следующие параметры:

1. Клинические признаки иммунологической недостаточности.
2. Угнетение клеточного звена: общего пула и субпопуляций Т-лимфоцитов, NK-клеток, фагоцитоза, причем особое значение имеет не глубина сдвигов, а отсутствие их динамики в процессе антидепрессивной терапии.
3. Стойкая стимуляция гуморального звена: повышение уровня иммуноглобулинов, аутоантител, провоспалительных цитокинов.

При выявлении указанных клинико-иммунологических предикторов неблагоприятного течения депрессии (формирования затяж-

ной депрессии, резистентной к терапии) целесообразно принять решение об оптимизации лечения с помощью медикаментозной и (или) немедикаментозной иммунокоррекции. Иммунологические подходы к лечению непсихотических форм депрессии имеют свои особенности. Убедительные результаты получены в исследованиях И.И. Кутько и др. (2007). Авторы успешно применяют для ликвидации вторичного иммунодефицитного состояния у больных депрессиями тимоген, имунофан, полиоксидоний, используя тесты *in vitro* для предварительного определения чувствительности иммунокомпетентных клеток больного к тому или иному препарату. Достоинством этих иммуномодуляторов является отсутствие в их составе балластных белков, как это имело место в препаратах тимуса I поколения. Поэтому данные препараты фактически не имеют нежелательных побочных эффектов, в том числе не способны активизировать аутоиммунные реакции. Больным депрессией назначается тот иммуноактивный препарат, который проявил наибольшую активность в тестах *in vitro* по отношению к иммунокомпетентным клеткам (Т-лимфоцитам и моноцитам/макрофагам) конкретного больного с депрессивным расстройством. В отдельных случаях, при неоднозначности результатов проб *in vitro*, назначается комбинация из 2 иммуноактивных препаратов (что чаще имеет место при тяжелой соматоформной депрессии) (Кутько И.И. и др., 2007).

Высокая эффективность иммунотерапии пептидами тимуса при депрессивных расстройствах обусловлена их принадлежностью к особому классу веществ – нейроиммунным посредникам. Предпочтительность использования тимогена определяется неинвазивным (интраназальным) способом введения. Этот способ оптимален для нейропептидов, поскольку наблюдается большая продолжительность и главное – эффективность действия, сравнимая или даже превышающая эффективность при внутривенном, внутримышечном, подкожном введении, возможно, из-за особых механизмов преодоления гематоэнцефалического барьера (Ашмарин И.П., 1992). Видимо, поэтому отмечена первичность нейротропного эффекта тимогена по отношению к иммунотропному по результатам нейропсихологического тестирования психически больных и сходство его с эффектами серотонина, что может быть связано с фармакокинетикой препарата. Биотрансформация тимогена, представляющего собой дипептид L-глутамил-L-триптофан, может привести к появлению 2 активных фрагментов – нейромедиаторной глутаминовой кислоты

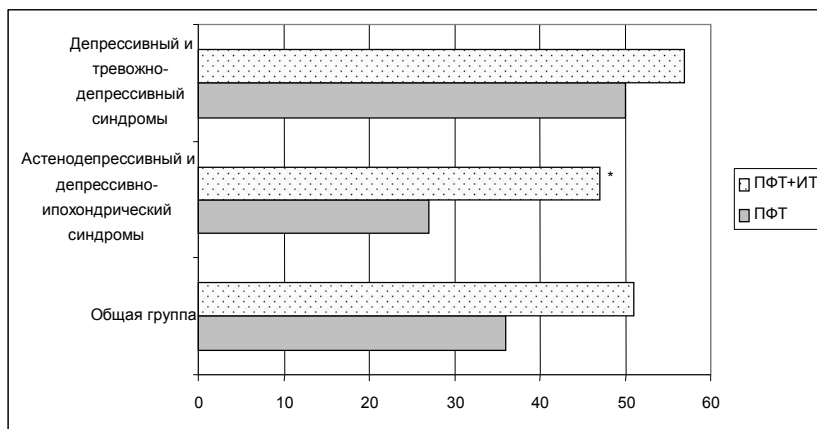
и предшественника серотонина. В эксперименте на животных подтверждены психостимулирующий, антидепрессивный, анксиолитический эффекты препарата тимуса (Невидимова Т.И., 1997).

Нами тимоген применен для оптимизации терапии депрессии с затяжным течением (Невидимова Т.И., 1997; Клиническая психонейроиммунология., 2003). Для оценки эффективности иммунотерапии при депрессии были сформированы 2 группы, сходные по половозрастным и клинико-терапевтическим показателям, в одной из которых (44% пациентов) к антидепрессивному лечению тимоген добавлялся по схеме: 0,01% раствор интраназально один раз в день в течение 5 дней. Далее учитывали наличие либо отсутствие положительной клинической динамики в обеих группах, в результате чего анализировались клинико-иммунологические и экспериментально-психологические характеристики 4 групп или типов реакции: 1) иммунотерапия, улучшение; 2) иммунотерапия, без улучшения; 3) без иммунотерапии, улучшение; 4) без иммунотерапии, без улучшения.

Использование тимогена при затяжной психогенной депрессии увеличивает количество благоприятных исходов с 36 до 51%. При остром и подостром течении депрессии с преобладанием депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматики эффективность лечения достаточно высока (улучшение и благоприятный исход – практически полное выздоровление – наблюдались в 50–57% случаев, по-видимому, вне зависимости от использования препарата тимуса). Иная картина наблюдалась при тенденции к затяжному течению с преобладанием астенодепрессивной симптоматики (рис. 9). Эффективность традиционной психофармакотерапии едва превышала 27%, в то время как включение в терапию тимогена позволяло наблюдать благоприятный исход более чем в 47% случаев (в 1,7 раза чаще).

Наличие клинических признаков иммунологической недостаточности (подверженность частым простудным заболеваниям, хроническое инфекционно-воспалительное заболевание в анамнезе) препятствует быстрым положительным сдвигам в иммунограмме и может снижать темп клинической динамики, что является основанием для повторного курса тимогенотерапии.

В том случае, если включение иммуномодулятора тимогена в комплексную терапию психогенной депрессии сопровождалось клиническим улучшением, иммунологические показатели претерпевали следующие изменения: повышалось содержание супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс на протяже-



По оси абсцисс – эффективность терапии в %;

* – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с добавлением ИТ

Рис. 9. Влияние синдромальной характеристики депрессии на эффективность психофармакотерапии (ПФТ) в сочетании с иммунотерапией (ИТ)

нии обследования ($3,95 \pm 1,1$ и $3,87 \pm 1,4$) не отличался от контрольного ($3,47 \pm 0,2$; $p > 0,05$). Если тимогенотерапия не приводила к заметному улучшению клинического состояния, не изменялось в лучшую сторону и хелперно-супрессорное соотношение Т-лимфоцитов ($1,46 \pm 0,3$ и $1,34 \pm 0,2$), отличаясь от контрольного уровня ($3,47 \pm 0,2$; $p < 0,05$). При клиническом улучшении вне иммунотерапии иммунный статус практически не отличался от контроля. Если клиническое улучшение (вне иммунотерапии) не наступало, наблюдалось стойкое понижение относительного содержания лимфоцитов, что приводило к снижению абсолютного содержания субпопуляции Т-лимфоцитов. В этой группе на фоне терапии наблюдалось снижение повышенного уровня IgG до контрольных значений, но заметно возрастал уровень IgM. Высокий уровень противомозговых антител сопряжен с неблагоприятным течением. Своеобразна динамика иммунологических показателей при астенодепрессивном синдроме: клинически эффективный курс психофармакоиммунотерапии не только не приближает иммунологические показатели к контрольным, но и в части случаев усугубляет эти различия. В подгруппах «без улучшения» наблюдаются разнонаправленные (не приближающиеся к контролю) измене-

ния показателей. Единственным исключением является группа с клиническим улучшением вне иммунотерапии, в которой показатели в процессе терапии приближаются к контрольным. Возможно, подобная динамика отражает благоприятные клинические последствия иммунологической активации – физиологического компонента «разрыхления» астении.

При депрессивном и тревожно-депрессивном синдроме эффективность психофармакоиммунотерапии сочетается с изначальной близостью иммунологических параметров к контролю; в процессе терапии отличий от контроля становится больше. Неэффективность психофармакоиммунотерапии ассоциируется с изначальным большим количеством отклонений от контроля, а на фоне терапии отличия нивелируются. По всей вероятности, такая динамика отражает волнообразный характер иммунологических изменений у больных с признаками затяжного течения депрессии. В этом случае нормализация лабораторных параметров, возможно, является предиктором клинического улучшения. При индивидуально-качественной оценке иммунограммы соответствие иммунологической динамики клиническому течению становится более явным, хотя и не абсолютным. Например, в группе «иммунотерапия, улучшение» положительная иммунологическая динамика фиксируется в 63% наблюдений. Выше уровень соответствия при отсутствии клинического и иммунологического улучшения: в группе вне иммунотерапии он достигает 87%. В целом структура корреляций клинико-иммунологической динамики при психогенной депрессии близка к таковой при шизофрении, но уровень соответствия иммунологической динамики изменению клинических показателей выше при психогенной депрессии, что указывает на более «непосредственные» и, по-видимому, более доступные для изучения нейроиммунные взаимодействия при этом заболевании.

Таким образом, динамика лабораторных иммунологических показателей часто, хотя и не всегда, соответствует клинической динамике. Высокая эффективность иммунотерапии пептидами тимуса при депрессивных расстройствах обусловлена их принадлежностью к особому классу веществ – классу нейроиммунных посредников.

В качестве косвенных клинических подтверждений психотропной активности препаратов тимуса (психостимулирующего, антидепрессивного, анксиолитического, ноотропного круга) могут быть рассмотрены следующие факты. Во-первых, ориентированность иммуномодуляции на депрессивный синдром-мишень. Во-вторых, эф-

фективность препаратов тимуса как «терапии прикрытия» при отмене психофармакологического лечения, что сближает их с применяющимися традиционно в этой ситуации ноотропами, анксиолитиками, а также возможность восполнения препаратами тимуса того компонента терапии при психогенной депрессии, который обычно связан с антидепрессантами стимулирующего спектра действия, психостимуляторами, ноотропами. В-третьих, несколько случаев кратковременного возбуждения, аффективной напряженности, эйфории при первых инъекциях препаратов тимуса, что расценивалось как более яркое проявление эффекта отмены на фоне иммуностимуляции в результате повышения реактивности организма, сочетанное с собственно психотропной активностью препаратов тимуса, сопоставимой с действием психостимуляторов. В-четвертых, благоприятное действие иммуномодуляции (курса препаратов тимуса) на показатели эмоциональной напряженности в тесте цветовых выборов и параметры ощущения времени у больных депрессией и психически здоровых лиц.

При назначении тимогена следует ориентироваться на следующие данные:

1) преобладание астенодепрессивной и депрессивно-ипохондрической симптоматики в структуре затяжной депрессии является показанием для назначения тимогена;

2) наличие склонности к частым простудным заболеваниям, а также хронического инфекционно-воспалительного заболевания вне обострения не является противопоказанием для назначения тимогена;

3) наличие онкологического заболевания, хронического сопутствующего заболевания в стадии обострения является противопоказанием для назначения тимогена;

4) наличие сдвигов в иммунограмме по описанному типу (угнетение клеточного звена, стимуляция гуморального звена) – это дополнительный критерий включения тимогена в комплексную терапию пациентов с депрессивными расстройствами.

Наиболее современным и в то же время наиболее дискуссионным иммунологическим подходом к терапии депрессии стало использование цитокинов. Сторонником стимуляции интерфероногенеза при депрессиях является коллектив харьковских исследователей под руководством И.И. Кутько (2007). Поскольку при выраженных нарушениях иммунного гомеостаза, которые характерны для тяжелых депрессий, как правило, одновременно отмечаются значи-

тельные нарушения интерферогенеза, таким пациентам в качестве индуктора синтеза эндогенного альфа-интерферона назначается циклоферон по различным схемам в зависимости от тяжести депрессивных расстройств в течение 20–30 дней и далее в поддерживающей дозе в течение 6–8 месяцев. Авторами показано, что циклоферон хорошо переносится больными и не имеет противопоказаний для назначения. Побочные эффекты при лечении циклофероном практически отсутствуют. Лабораторным критерием эффективности циклоферона является нормализация уровня ИФН- α в крови при его исходно сниженном уровне. В некоторых случаях у больных с тяжелыми депрессивными состояниями на фоне соматической патологии, сочетанной с явлениями вирусной персистенции (вирусом гепатита В или С, вирусом простого герпеса и др.), назначается комбинированная противовирусная терапия, включающая, кроме циклоферона, также умеренные дозы генно-инженерного рекомбинантного человеческого ИФН- α (интрон А, виферон, реаферон, роферон-А, лаферон).

С другой стороны, в современной литературе широко обсуждается феномен «цитокин-индуцированной депрессии» (Kalyoncu O.A., 2005; Pace T., 2007; Beckwith A.R., 2008; Kraus M.R., 2008; Schaefer M., 2008). Рост уровня биомаркеров воспаления (в частности, ИЛ-6) коррелирует с депрессивными симптомами, а применение цитокиновой терапии сопровождается симптомами усталости, апатии (Miller A.H., Raison C.L., 2008).

В целом депрессогенные эффекты характерны для сигнальных молекул, обеспечивающих сопряженность каскадных механизмов воспаления и иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , интерферон- α) (Anisman H., 2009). Провоспалительные цитокины могут вызывать поведенческие расстройства (усталость, сонливость) и симптомы тревоги, депрессии. Интерферон- α – цитокин, относящийся к системе врожденного иммунитета, обладает противовирусным и антипролиферативным эффектами, в связи с чем используется для лечения инфекционных и онкологических заболеваний. Побочным действием такой терапии является интерферон-индуцированная депрессия, которая выявляется у половины пациентов и зависит от дозы интерферона. Эффективность антидепрессивной терапии в этих случаях указывает на общность медиаторных механизмов цитокин-индуцированной депрессии и депрессии как ведущего психического расстройства. Интерлейкин-2 индуцирует менее глубокие расстройства, но вызывает ангедонию – ключевой

симптом депрессии. Депрессивные симптомы, вызванные ИЛ-2 и интерфероном-альфа, смягчаются в процессе антидепрессивной терапии (Anisman H., Merali Z., 2005).

Таким образом, многие цитокины, помимо иммунологических эффектов, могут вызывать симптомы депрессии, в частности, такими характеристиками обладает альфа-интерферон. Механизм его влияния на настроение, когнитивные функции и параметры ЭЭГ не вполне ясен, поскольку экзогенный альфа-интерферон не проникает через гематоэнцефалический барьер. Тем не менее центральные эффекты необходимо учитывать при терапевтическом использовании интерферона (Vignau J. et al., 2005).

Новейшие стратегии терапии депрессии учитывают возможность участия иммунной системы (в частности, ее врожденных компонентов) в патогенезе депрессии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты редуцируют уровень циркулирующих цитокинов, включая ФНО-альфа и ИЛ-6. Исследования *in vitro* подтверждают возможность снижения уровня провоспалительных цитокинов с помощью антидепрессантов, в том числе через стимуляцию выработки ингибиторов воспаления, таких как ИЛ-10. Активация компонентов врожденного иммунитета приводит к формированию фармакорезистентной депрессии. Противовоспалительная терапия является уникальным подходом к преодолению устойчивости к антидепрессивной терапии (Miller A.H. et al., 2008). Например, эффективным при депрессии оказался противовоспалительный препарат «Целекоксиб» – ингибитор циклооксигеназы-2 в комбинации с ребоксетином – антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (Muller N. et al., 2006).

Поэтому следующим шагом является использование антител к медиаторам воспаления: замечено, что использование анти-ФНО препаратов при псориазе снижает симптомы депрессии независимо от клинической эффективности в отношении основного заболевания (Miller A.H. et al., 2008). Закономерным представляется появление патентов, посвященных лечению депрессии как основного заболевания аналогичным методом – антителами к фактору некроза опухолей (Hoffman R.S. et al., 2007; Giles-Komar J. et al., 2009).

Иммунокоррекция патологических форм проявления тревожности, страха и депрессии достигается индукцией аутоиммунитета к эндогенным нейрорегуляторам изатину и холецистокинину (Ашмарин И.П. и др., 2006). Показана возможность и эффективность ис-

пользования при иммунизации разрешенных для применения в клинике столбнячного анатоксина в качестве антигена-носителя и иммуномодулятора – полиоксидония. Развитие этого метода может привести к созданию практических способов долговременной коррекции различных форм психических заболеваний, в том числе депрессии.

Таким образом, к иммунологическим параметрам, предрасполагающим к неблагоприятному течению депрессии, можно отнести следующие:

1. Клинические признаки иммунологической недостаточности.

2. Угнетение клеточного звена: общего пула и субпопуляций Т-лимфоцитов, НК-клеток, фагоцитоза, причем особое значение имеет не глубина сдвигов, а отсутствие их динамики в процессе антидепрессивной терапии.

3. Стойкая стимуляция гуморального звена: повышение уровня иммуноглобулинов, аутоантител, провоспалительных цитокинов.

При выявлении указанных клинико-иммунологических предикторов неблагоприятного течения депрессии (формирования затяжной депрессии, резистентной к терапии) целесообразно принять решение об оптимизации лечения с помощью медикаментозной и (или) немедикаментозной иммунокоррекции. Среди немедикаментозных методов иммунокоррекции предпочтение отдается психотерапии и сенсорной стимуляции, среди медикаментозной иммуномодулирующей терапии особое место занимают препараты тимуса, обладающие не только иммуномодулирующими, но и собственными психостимулирующими, анксиолитическими, антидепрессивными эффектами. Преимущество отдается иммуномодуляторам с неинвазивным способом введения.

В целом приведенные в главе данные литературы и собственных исследований позволяют рассматривать в качестве ведущего механизма патогенеза психических расстройств нарушения нейроиммунного взаимодействия. Оптимизация лечения больных с психической патологией может быть достигнута при применении методов иммунокоррекции, поскольку включение в комплекс терапии психически больных иммуноактивных препаратов является патогенетически обоснованным и направлено на восстановление (оптимизацию) процессов психонейроиммуномодуляции.

Глава 3

СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ АНТИТЕЛ К ЭНДОГЕННЫМ РЕГУЛЯТОРАМ В ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ*

В современных условиях развития фармацевтической промышленности пациенты с психическими и поведенческими расстройствами получают одновременно несколько лекарственных средств, что приводит к неблагоприятным лекарственным взаимодействиям, увеличивающим риск токсических эффектов полипрагмазии. В связи с выше-сказанным актуальной задачей медицинской науки и практики является разработка технологий реабилитации пациентов с эндогенными и экзогенными психическими расстройствами, поиск новых безопасных фармакологических препаратов, оказывающих позитивное влияние на нейроиммунное взаимодействие и повышающих качество терапии.

На рубеже XXI столетия отечественными исследователями был разработан и внедрен в медицинскую практику новый класс лекарственных препаратов на основе сверхмалых доз (СМД) антител к эндогенным регуляторам (Эпштейн О.И., 2000; 2003; 2008). Установлено, что антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела) к эндогенному регулятору (антигену) не подавляют активность молекулы, а, напротив, модифицируют ее функции. Феномен был воспроизведен в экспериментальных исследованиях как на молекулярном, так и на системном уровне с рядом антител к следующим веществам: мозгоспецифическому белку S-100, морфину, NO синтазе, гистамину, холецистокинину, гамма-интерферону, ФНО- α и др. (Эпштейн О.И., 1999; 2003; 2005; 2008; Штарк М.Б. и др., 2000; 2005; Агафонов В.И. и др., 2003; Дугина Ю.Л., 2003; Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А., 2003; Воронина Т.А. и др., 2004; Сергеева С.А. и др., 2004; Сорокина Н.С. и др., 2006; Качанова М.В. и др., 2008; Хейфец И.А. и др., 2008).

* Глава написана совместно с С.А. Сергеевой и О.И. Эпштейном.

Применение СМД антител (СМД АТ) к регуляторным белкам в клинике психических и поведенческих расстройств обусловлено несколькими аспектами. Доказан широкий спектр фармакологической активности сверхмалых доз антител к ряду эндогенных регуляторов: анксиолитический, антиастенический, стресс-протективный, нейропротекторный, антидепрессивный, иммуномодулирующий. Обладая оригинальным спектром биологического действия, СМД АТ к эндогенным регуляторам при введении в организм модулируют активность молекул, к которым они получены, что позволяет повысить чувствительность пациентов к психотропным препаратам, уменьшить количество назначаемых пациентам лекарственных средств, снизить их дозировки.

3.1. Препараты на основе сверхмалых доз антител в терапии пограничных состояний и аддиктивных расстройств

Особый интерес в психиатрии и наркологии представляют препараты пропротен-100 и тенотен, созданные на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100, поскольку данный белок участвует в базовых функциях нервных клеток – генерации и проведении нервного импульса, регуляции проницаемости ионных каналов и установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции секреции нейромедиаторов, в процессах обучения и памяти (Ашмарин И.П., Стукалов П.В., 1996; Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жукова Ю.А., 2000; Kubista H., Donato R., Hermann A., 1999). Белку S-100 отводится важная патогенетическая роль в формировании зависимости от психоактивных веществ (Анохина И.П., 1988; Анохина И.П. и др., 1998; Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., 1998; Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., 1998). Широкий спектр фармакологической активности препаратов на основе СМД антител к белку S-100, который отражает его биологические функции, подтвержден в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, обобщенных в монографии «Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций» (Эпштейн О.И. и др., 2005).

В ходе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (Гофман А.Г. и др., 2003) изучена эффективность и безопасность пропротена-100 при лечении алкогольного абстинентного синдрома. Установлен более выраженный клинический эффект без по-

бочных проявлений (учитывались сроки купирования симптомов тревоги, депрессии, влечения к алкоголю, соматовегетативных симптомов) монотерапии пропротеном-100 по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо в сочетании с детоксикационной терапией.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании Н.А. Бохана и др. (2003) изучена эффективность и безопасность монотерапии пропротеном-100 пациентов с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде на этапе формирования терапевтической ремиссии. В обследовании принимали участие 115 больных алкогольной зависимостью на этапе постабстинентных расстройств. Больным основной группы (70 человек) пропротен-100 назначали сублингвально по 5–8 таблеток в сутки в течение первых двух недель лечения, затем по 1 таблетке 4–6 раз в сутки (предусматривалась возможность 3 дополнительных приемов препарата при возникновении пароксизмального влечения к алкоголю). Пациентам из группы сравнения (45 человек) назначали традиционную терапию: амитриптилин – до 100 мг/сут, неулептил – до 30 мг/сут, пиррацетам – до 800 мг/сут, пирроксан – до 60 мг/сут, грандаксин – до 100 мг/сут. Выраженность симптомов алкогольной зависимости в начале исследования в группах была сопоставима. В ходе исследования была выявлена противотревожная, антидепрессивная и нейропротективная активность препарата, сопоставимая с традиционными психотропными средствами. Показано, что эффективность монотерапии препаратом пропротен-100 постабстинентного состояния при алкоголизме превышает таковую по сравнению с традиционной медикаментозной терапией в процессе редуцирования (на 15-й день лечения) патологического влечения к алкоголю (94,4% случаев в основной и 67,5% – в группе сравнения). В случае преобладания в структуре аффекта тревожно-депрессивных проявлений антидепрессивный эффект пропротена-100 был выше по сравнению с традиционной терапией (77,7 и 41,8% случаев соответственно). Данные клинического исследования эффективности пропротена-100 в целом совпадали с субъективной оценкой пациентов. Как «высокую» эффективность препарата оценили 43% больных, как «среднюю» – 31%. В течение всего периода наблюдения побочные проявления при применении пропротена-100 не выявлены.

У 55 пациентов в ходе данного клинического исследования проведено иммунологическое обследование (основная группа – 30 человек; группа сравнения – 25 человек), результаты которого отражены в серии работ (Ветлугина Т.П. и др., 2003; 2004; 2005; Vetlugin T.P.

et al., 2004; Ivanova S.A. et al., 2004). Иммунобиологическое обследование больных проводили в динамике – до начала лечения постабстинентного синдрома и спустя 21–28 дней после приема препаратов. В 1-й точке обследования у больных алкоголизмом обеих групп отмечаются снижение по сравнению с контролем (здоровые люди) в периферической крови количества лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺-фенотипов, натуральных киллеров (CD16⁺), снижение концентрации IgG и тенденция к снижению циркулирующих иммунных комплексов. Нейромедиаторный обмен больных характеризовался повышением циркулирующего пула лимфоцитов с рецепторами к серотонину и дофамину. Традиционная терапия и монотерапия пропротеном-100 не оказывали значимого влияния на показатели клеточного иммунитета в названные сроки обследования. Гуморальный иммунный ответ больных на терапию характеризовался повышением до значений нормы IgG в обеих группах и тенденцией к нормализации циркулирующих иммунных комплексов в основной группе пациентов.

Особый интерес представляло сравнительное изучение динамики уровня антител к белку S-100 (ATS-100) в сыворотке крови больных алкогольной зависимостью при терапии пропротеном-100 и традиционной терапии. Анализ полученных данных (табл. 19) показал, что в группе пациентов, принимавших пропротен-100, на фоне положительного клинического эффекта отмечено достоверное по отношению к 1-й точке обследования повышение уровня антител к мозгоспецифическому белку S-100. Важно отметить, что эта динамика ATS-100 сопровождалась достоверным повышением концентрации иммуноглобулина G, характеризующего вторичный иммунный ответ, при нормализации иммунокомплексного процесса. В группе сравнения повышение уровня ATS-100 не достигало уровня достоверности.

Таблица 19

Динамика уровня антител к белку S-100 в сыворотке крови больных алкоголизмом в процессе терапии постабстинентных расстройств

Группы обследования	Уровень антител к белку S-100 в усл. ед.(M±m)	
	До терапии	На 21–28-й день терапии
Основная группа (пропротен-100)	1,28±0,09	1,68±0,20*
Группа сравнения (традиционная терапия)	1,32±0,08	1,50±0,13

Примечание. * – достоверный уровень различий по отношению к значениям в 1-й точке исследования.

Далее были выявлены взаимосвязи уровня ATS-100 с клиническими особенностями алкогольной зависимости. В качестве такого клинического критерия была проанализирована толерантность пациентов к этанолу в пересчете на водку. По уровню суточной толерантности пациенты были разделены на 3 группы: суточная толерантность до 1000 мл, до 1500 мл и свыше 1500 мл. Клинико-иммунологический анализ показал, что во всех группах в ответ на терапию пропротеном-100 уровень антител к белку S-100 в сыворотке крови больных повышался и в группах с высокой суточной толерантностью к алкоголю это повышение достигало степени достоверности по отношению к 1-й точке обследования. Полученные данные указывают на вовлеченность аутоантител к белку S-100 и СМД антител к белку S-100 в механизмы иммуномодуляции при алкогольной зависимости. Это участие подтверждается также данными корреляционного анализа взаимосвязей уровня ATS-100 с другими показателями иммунной реактивности (табл. 20).

Таблица 20

Структура корреляционных взаимосвязей уровня антител к белку S-100 с другими показателями иммунитета у больных алкоголизмом с разным уровнем толерантности к этанолу

Показатели иммунитета	Коэффициент корреляции (r) в группах пациентов с разным уровнем толерантности					
	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
CD3 ⁺	-0,09	-0,20	-0,51	-0,95	0,96	0,80
CD4 ⁺	0,17	-0,55	-0,12	-0,75	0,76	0,93
CD8 ⁺	-0,21	-0,38	-0,37	-0,14	0,63	0,66
HLADR ⁺	-0,05	-0,43	0,44	0,61	-0,75	-0,23
CD16 ⁺	0,35	0,05	-0,46	0,06	0,16	0,17
IgM	-037	-0,58	-0,54	-0,33	-0,53	-0,10
IgG	0,16	0,58	-0,74	-0,51	0,86	0,89
IgA	-0,17	0,28	0,16	-0,40	-0,38	0,22
ЦИК	-0,21	0,18	-0,17	-0,90	-0,80	-0,88
С-РОК	-0,44	-0,18	0,17	0,08	0,85	-0,88
Д-РОК	-0,15	-0,04	0,61	-0,72	0,63	0,01

Примечание. Группа 1 – суточная толерантность до 1000 мл; группа 2 – суточная толерантность до 1500 мл; группа 3 – суточная толерантность выше 1500 мл. Курсивом выделены достоверные взаимосвязи.

Из представленной таблицы видно, что, во-первых, напряженность взаимосвязей между компонентами иммунной системы возрастает по мере повышения толерантности к алкоголю; во-вторых, эти взаимосвязи усиливаются в ответ на терапию пропротеном-100. В группе с высокой толерантностью в процессе терапии отмечены наиболее значимые корреляционные взаимосвязи ATS-100 с показателями иммунной реактивности – общей популяцией Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, иммуноглобулином G и циркулирующими иммунными комплексами.

Важнейшим клиническим критерием формирования алкоголизма является повышение толерантности к этанолу. Известно, что в механизмах формирования толерантности участвуют центральная нервная система, нейромедиаторы, фосфолипиды, регуляторные белки мембран клеток; явление толерантности и физической зависимости относится к адаптивным состояниям (Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., 1998). По всей вероятности, более выраженное повышение аутоантител к белку S-100 в процессе терапии пропротеном-100 у больных с высокой толерантностью к этанолу по сравнению с пациентами с более низкой толерантностью может быть обусловлено разным уровнем их адаптивности.

Известно, что присутствие в небольших количествах аутоантител к различным собственным антигенам («естественные антитела») является нормой и они выполняют в организме роль регуляторов физиологических процессов (Добродеева Л.К., Суслова Г.А., 1990; Добродеева Л.К. и др., 2006; Ашмарин И.П., Стукалов П.В., 1996; Tommer Y., Shoen-feld Y., 1988). Повышение аутоантител к мозгоспецифическим белкам в процессе лечения патологических состояний ЦНС, как это установлено в обследованной нами клинической выборке больных, рассматривается в качестве благоприятного прогностического критерия проводимой терапии, и положительный эффект в этих случаях обусловлен, скорее всего, протективным действием противомозговых аутоантител (Аутеншлюс А.И. и др., 2002). Полученные в наших исследованиях данные позволяют заключить, что сверхмалые дозы антител к белку S-100 вовлечены в механизмы психонейроиммунотенуляции в процессе терапии; одним из эффектов этой модуляции может быть модификация

активности эндогенного мозгоспецифического белка S-100, его протективного, регуляторного и адаптивного действия.

Ю.А. Шуляк и В.Г. Иутин (2006) подтвердили противотревожные и антидепрессивные свойства пропротена-100 при терапии больных алкоголизмом. Авторы также показали, что фармакологическая активность препарата была наиболее заметна в период постабстинентных расстройств и формирования ремиссии. Отмечен рединамизирующий эффект препарата, который особенно важен при формировании затяжных астенических, астенодепрессивных состояний. Влияние на патологическое влечение к алкоголю становится устойчивым и клинически отчетливым при длительном приеме препарата (1–2 месяца). Таким образом, высокая эффективность и безопасность пропротена-100 позволяют использовать его в лечении больных алкоголизмом с наличием сопутствующей соматической патологии и пожилых пациентов, у которых особенно высок риск развития побочных нежелательных явлений на лекарственные средства, применяемые в комплексе традиционной терапии.

Еще одним препаратом, содержащим СМД антител к белку S-100, является тенотен.

На базе ведущих учреждений России психиатрического и психоневрологического профиля проведены контролируемые рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности препарата «Тенотен» (Эпштейн О.И., 2008). В исследования были включены пациенты с пограничными психическими расстройствами, в структуре которых преобладали тревожные, тревожно-депрессивные симптомы (коды по МКБ-10: F41.1; F41.2; F43.22; F48.0). Основные выводы данного многоцентрового исследования следующие. При 4-недельной монотерапии тревожных расстройств тенотен незначительно уступал диазепаму по эффективности снижения уровня тревоги, оцениваемого по шкале тревоги Гамильтона. Эффект тенотена развивался несколько медленнее, к 4-й неделе лечения тенотен и диазепам были сопоставимы. При лечении тенотеном число пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях, было в 7 раз меньше, чем в группе лиц, получавших диазепам. Хорошая переносимость и эффективность препарата, отсутствие седативного и миорелаксирующего действия свидетельствуют о возможности широкого применения тенотена в терапии пациентов с тревожными расстройствами.

Препарат «Тенотен» применен в терапии 22 пациентов с невротическими расстройствами, находящихся на амбулаторном лечении в НИИПЗ СО РАМН, и 25 женщин с преневротическими расстройствами – учителя одной из сельских школ (Семке В.Я. и др., 2006). Показано, что тенотен обладает тимолептическими и активизирующими свойствами, эффективен при терапии тревоги и астении у пациентов с невротическими расстройствами и преневротическими состояниями. Выявлено ноотропное действие препарата, улучшающее когнитивные функции. Тенотен не вызывал побочных явлений, легко сочетался с другими препаратами, не проявлял седативный и миорелаксирующий эффекты, значительно повышал качество жизни пациентов и был доступен в экономическом отношении.

С целью коррекции тревожных симптомов у детей проведено исследование эффективности препарата «Тенотен детский» в группе учащихся (Куприянова И.Е. и др., 2007). Нозологическая структура психопатологических расстройств была представлена следующим образом: нарушения психологического развития (F83), нарушения поведения с началом в детском возрасте (F90), речевые расстройства (F80), расстройства адаптации (F4). Клиника тревожности в большей степени касалась ситуации учебного процесса, выявлялись отдельные соматические признаки тревоги. Тенотен (детский) назначался в дозе 3 таблеток в сутки в течение 3 недель. После курса терапии у детей улучшилось настроение, уменьшилась плаксивость, они спокойнее реагировали на школьные неудачи. Как родители, так и педагоги отмечали улучшение успеваемости, памяти и внимания. Авторы заключают, что препарат «Тенотен детский» оказывает противотревожное действие, эффективность лечения выражалась как в улучшении успеваемости, так и в нормализации поведения; препарат может быть рекомендован в комплексной терапии тревожных состояний у детей с ограниченными возможностями здоровья.

При включении тенотена в базовую медикаментозную терапию вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС (Шварков С.Б. и др., 2008) установлен более выраженный по сравнению с контрольной группой (базовая терапия) клинический эффект в отношении реактивной и личностной тревоги, вегетативной реактивности, показателей каче-

ства жизни при высоком профиле безопасности для пациентов разных возрастных групп.

Применение тенотена в лечении больных с умеренными когнитивными расстройствами с наличием астенического фона и сопутствующих психосоматических и вегетативных нарушений приводило к достоверному улучшению контроля исполнительных функций лобного отдела головного мозга; авторы приходят к выводу о широком спектре психотропной активности тенотена на фоне его низкой токсичности (Дума С.А., Шишкин С.В., 2009).

При применении тенотена в терапии тревожных расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявлена его высокая анксиолитическая активность, незначительно уступающая или сравнимая с эффектами клоназепама и грандаксина (Ромасенко Л.В. и др., 2007; Ванчакова Н.П., Попов А.П., 2009).

Показано, что на амбулаторном стоматологическом приеме тенотен устраняет тревогу, улучшает самочувствие и настроение пациентов, особенно с высоким уровнем ситуационной тревожности; не уступая диазепаму и феназепаму по антистрессорной активности, тенотен не вызывает свойственных данным препаратам побочных эффектов (Духина И.А., 2006; Подойникова М.Н., 2007). Установлена возможность использования тенотена для премедикации у пациентов с различным уровнем артериального давления перед стоматологическим вмешательством с целью снижения эмоционального напряжения и риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (Бобкова А.Х., 2010).

Особую актуальность представляет поиск новых безопасных способов лечения больных наркоманией, позволяющих в возможно короткие сроки купировать и ослабить проявления абстиненции, постабстинентных расстройств, максимально повышать эффективность поддерживающей и противорецидивной терапии. С этой целью исследовались препараты, содержащие СМД антител к морфину – агонисту опиатных рецепторов и эндорфинов – важнейших эндогенных пептидов, влияющих на активность системы положительного эмоционального подкрепления.

В работе Н.В. Александровой и др. (2003) проведено сравнительное исследование эффективности потенцированных этанола («Анти-Э») и морфина гидрохлорида («Анти-13») – средств купирования

абстинентных проявлений у больных алкоголизмом и опийной (героиновой) наркоманией. Препараты обнаружили селективное действие на отдельные клинические проявления алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и опийного абстинентного синдрома (ОАС), что делает возможным их использование в комплексной терапии при купировании этих состояний. Несомненным достоинством препаратов является отсутствие заметных побочных действий. «Анти-13» оказался эффективным у 15 (36,0%) из 42 больных в состоянии ОАС. Его терапевтическое воздействие проявлялось непосредственно после назначения и выражалось прежде всего в уменьшении беспокойства, тревоги, в ощущении общего расслабления. Заметно сократились потливость, озноб, чихание, слезотечение; снизилась интенсивность болевых ощущений (прежде всего мышечных болей тянущего характера), улучшился аппетит. Вегетативные и неврологические проявления острого периода ОАС «Анти-13» устранял в существенно более короткие сроки, чем традиционные средства; были выявлены также положительные анксиолитическое, миорелаксирующее и обезболивающее действия препарата.

В экспериментальных исследованиях на животных установлено влияние препарата «Анар», содержащего СМД антител к морфину, на эффекты долговременной памяти, противотревожный и антидепрессивный эффекты; анар ослаблял синдром отмены морфина, повышал функциональную активность системы положительного эмоционального подкрепления (Эпштейн О.И., 2000). А.Г. Гофман и др. (2002; 2003), Е.Н. Крылов (2003) в ходе открытого клинического стандартизированного исследования изучали эффективность и безопасность препарата «Анар» у больных героиновой наркоманией в качестве средства купирования опийного абстинентного синдрома. Обнаружена легкая седативная и антиалгическая активность препарата при отсутствии побочных эффектов, препарат не обладает наркотическим (эйфоризирующим) эффектом и не вызывает зависимости. Одновременно с анаром могут назначаться седативные, снотворные и другие симптоматические средства. Использование анара позволило снизить дозы симптоматических средств, рекомендуемых для лечения больных героиновой зависимостью, и существенно сократить сроки устранения абстинентных расстройств.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании изучены клиническая эффективность, безопасность и иммуномодулирующее действия анара при лечении больных опийной наркоманией (Бохан Н.А. и др., 2002; 2003; Ветлугина Т.П. и др., 2002; 2003; 2004; 2008; Иванова С.А., 2002; 2003, 2004; Матафонова Е.В., 2007).

В клинико-иммунологическое исследование было включено 56 пациентов на 7-й день после купирования опийного абстинентного синдрома. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клинической симптоматике. Пациентам 1-й группы (основной, 35 человек) назначали анар в качестве монотерапии перорально по 1 таблетке 5–8 раз в сутки в течение первых 2 недель исследования. При необходимости (в зависимости от выраженности психопатологических проявлений постабстинентного состояния) дозу препарата увеличивали до 10–12 таблеток в сутки. В последующие 3 недели исследования назначали по 1 таблетке 4–6 раз в сутки, при возникновении пароксизмального влечения к наркотику назначали 3 дополнительных приема препарата по 1 таблетке с интервалом 15–20 минут. При назначении сопутствующей терапии пациентам основной группы в течение всего периода исследования был исключен прием препаратов из групп нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, антагонистов опиоидов. Пациенты группы сравнения (21 человек) получали традиционную медикаментозную терапию, включающую дифференцированное назначение антидепрессантов, корректоров поведения, ноотропов, вегетостабилизаторов.

Выраженность постабстинентной симптоматики у исследуемых оценивалась в баллах – от 0 (полное отсутствие) до 3 (значительная степень выраженности симптома). Средние значения баллов оценки симптомокомплексов постабстинентного состояния на момент начала исследования (7-е сутки отмены наркотика и пребывания в стационаре) в обеих группах были сопоставимы, в клинической картине преобладали аффективные и диссомнические расстройства, менее выражены – нейровегетативные, поведенческие, обсессивное влечение к наркотику.

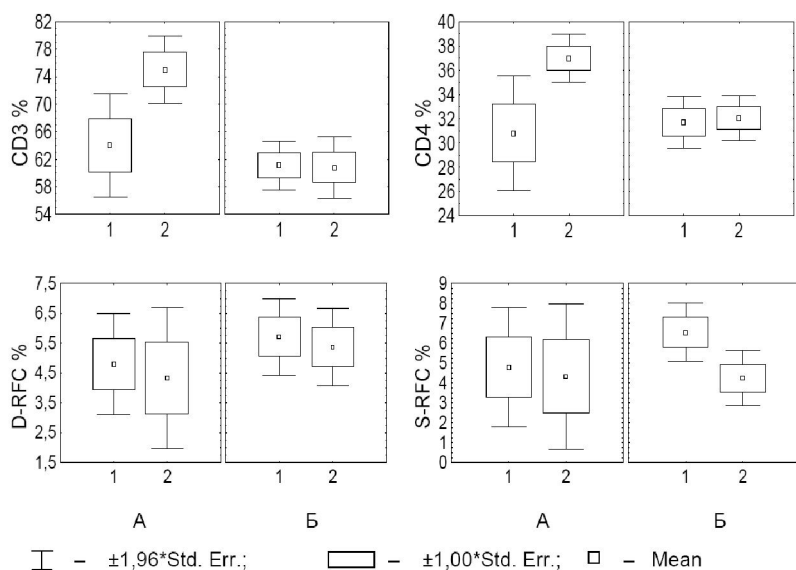
Клинические исследования показали, что монотерапия анаром при купировании аффективных и диссомнических постабстинентных расстройств превышала таковую при традиционной медикамен-

тозной терапии с 8-х по 20-е сутки пребывания больного в стационаре; к 25-м суткам, когда данные расстройства были полностью редуцированы более чем у 85 % больных, межгрупповые отличия нивелировались. В отношении нейровегетативных расстройств лучшая эффективность монотерапии анаром регистрировалась с 8-х по 11-е сутки, в дальнейшем становясь сопоставимой; на 20-е сутки пребывания в стационаре умеренные расстройства данного симптомокомплекса были выявлены в единичных случаях в обеих группах. К факторам, снижающим эффективность терапии анаром, относятся наличие выраженных когнитивно-дефицитарных нарушений и психопатоподобных расстройств, большой срок наркотизации, отсутствие стойких ремиссий.

Иммунологическое обследование проводили до назначения анара и на 21–28-е сутки лечения. При анализе данных иммунологического обследования основной группы и группы сравнения установлено, что клиническая эффективность терапии сопровождалась повышением по сравнению с 1-й точкой обследования натуральных киллеров ($CD16^+$) как в основной группе больных ($10,36 \pm 1,24$ и $6,41 \pm 0,58\%$ соответственно; $p < 0,001$), так и в группе сравнения ($10,66 \pm 1,86$ и $7,47 \pm 1,31\%$; $p > 0,05$); отмечено повышение количества лимфоцитов с рецепторами поздней активации HLA-DR в процессе обоих видов терапии ($27,26 \pm 1,91$ и $26,83 \pm 2,96\%$; $p < 0,01$ и $p < 0,05$ к контролю). Позитивное воздействие монотерапия анаром оказывала на показатели нейромедиаторного обмена, снижая до значений нормы повышенное до терапии постабстинентного синдрома количество серотонинпозитивных лимфоцитов ($6,20 \pm 0,65$ и $4,26 \pm 0,64\%$; $p < 0,05$), в то время как при традиционной терапии их число еще более повышалось ($5,95 \pm 0,65$ и $6,25 \pm 0,65\%$; $p < 0,05$ к контролю). К показателям, снижающим эффективность терапии анаром, кроме перечисленных выше клинических, можно отнести низкие значения в 1-й точке исследования натуральных киллеров, количественный дефицит $CD3^+$ - и $CD4^+$ -лимфоцитов, высокие значения количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к дофамину, в сочетании с высоким уровнем пула серотонинпозитивных лимфоцитов.

Это подтверждается данными анализа динамики указанных параметров при монотерапии анаром с учетом длительности употребления опиоидов, наличия или отсутствия устойчивых ремиссий в анамнезе и дозы потребления наркотика.

На рис. 10 представлена динамика исследуемых показателей при терапии анаром в зависимости от длительности потребления наркотика. Установлено, что у пациентов с высоким стажем наркотизации более – 10 лет (рис. 10, Б) – в процессе монотерапии остаются устойчиво сниженными количество $CD3^+$ - и $CD4^+$ -лимфоцитов и устойчиво повышенными число серотонин- (S-RFC) и дофаминпозитивных (D-RFC) лимфоцитов, в большей степени это относится к последней популяции лимфоцитов.



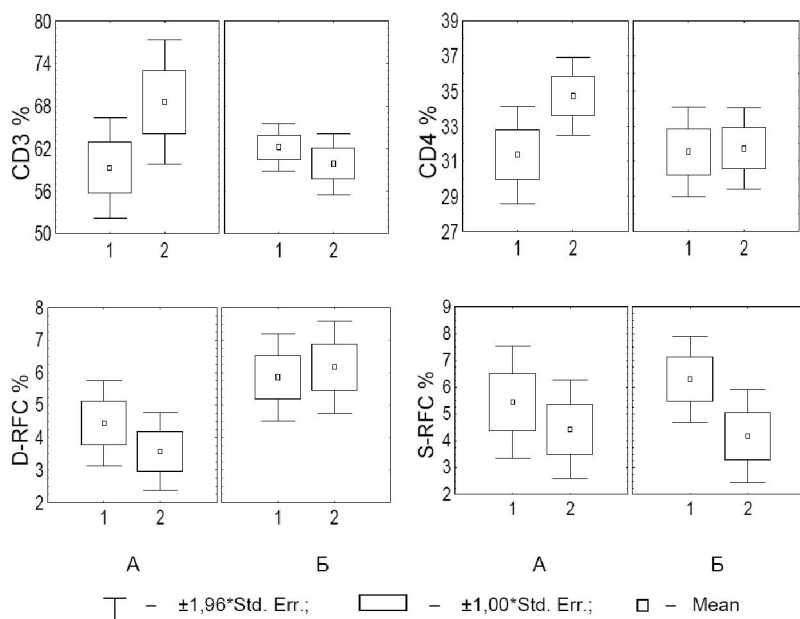
1 – поставленческое состояние, 2 – терапевтическая ремиссия. А – длительность потребления до 3 лет; Б – длительность потребления 4 года и более

Рис. 10. Динамика исследуемых показателей при терапии анаром в зависимости от длительности потребления наркотика

Подобная закономерность характерна для пациентов с высокой толерантностью к наркотику (рис. 11), а также при безремиссионном течении заболевания.

Таким образом, факторы, снижающие эффективность терапевтического действия анара, оказывают негативное влияние и на механизмы психонейроиммуномодуляции. Клинически важен выявленный наибольший психонейроиммуномодулирующий эффект препа-

рата у пациентов на ранних этапах формирования зависимости, с небольшим стажем наркотизации (до 3 лет), со слабо выраженными когнитивно-дефицитарными нарушениями.



1 – постабстинентное состояние; 2 – терапевтическая ремиссия. А – максимальная толерантность до 10 торговых доз; Б – максимальная толерантность 11 торговых доз и выше

Рис. 11. Динамика исследуемых показателей при терапии анаром в зависимости от максимальной толерантности

Полученные авторами клиничко-иммунологические данные и результаты активирующего действия анара и пропротена-100 на экспрессию поверхностных CD4-, CD8-, CD16-, HLADR-рецепторов лимфоцитов больных опийной наркоманией и алкоголизмом в опытах *in vitro* (Ветлугина Т.П., Гусева Е.В., 2004; Матафонова Е.В., 2007) позволили сделать заключение, что терапевтический эффект препаратов, содержащих СМД антител к морфину и белку S-100, реализуется как через центральные механизмы регуляции, так и через систему иммунитета.

3.2. Возможность применения сверхмалых доз антител в комплексной терапии больных шизофренией

К настоящему времени в медицинской практике нашел широкое применение для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), герпетической инфекции, острых кишечных вирусных инфекций, вторичных иммунодефицитов различной этиологии отечественный иммуномодулятор с противовирусной активностью «Анаферон» и «Анаферон детский», содержащий СМД антител к ИФН- γ человека (Учайкин В.Ф. и др., 2003; Эпштейн О.И., 2008). Терапевтический эффект анаферона основан на модуляции активности эндогенных ИФН- γ , ИФН- α/β и других цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 (Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А., 2003). Анаферон и анаферон детский успешно применяются для предупреждения эпизодов обострения бронхиальной астмы у детей (Голикова Е.В., 2007), в комплексной терапии рецидивирующего крупа и коклюшной инфекции (Кладова О.В., 2003; Бабаченко И.В., 2007), в комплексе профилактических и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья детей школьного и дошкольного возраста (Саввина Н.В., 2006; Кокорева С.П., 2008).

Наш интерес к использованию анаферона при шизофрении был основан на данных литературы и собственных исследований о нарушении продукции цитокинов лимфоцитами больных шизофренией, причем чаще отмечаются снижение продукции ИФН- α и ИФН- γ и гиперсекреция цитокинов, играющих ключевую роль в активации Т-хелпер-2 иммунного ответа (Nawa H., Takei N., 2006; Na K.S., Kim Y.K., 2007; Crespo-Facorro B. et al., 2008; Найденова Н.Н. и др., 2001; Лобачева О.А. и др., 2006). В этой связи в качестве иммуномодуляторов при данной патологии определенный интерес представляют препараты интерферонов. При этом применение известных коммерческих препаратов ИФН может привести к различным нежелательным эффектам, в частности неконтролируемому процессу продукции цитокинов, требует осторожности и постоянного контроля за соматическим и психическим состоянием больного. Как уже отмечалось в разд. 2.4, в литературе широко обсуждается феномен «цитокин-индуцированной депрессии» (Kalyoncu O.A. et al., 2005; Pace T. et al., 2007; Beckwith A.R., 2008; Kraus M.R. et al., 2008; Schaefer M. et al., 2008). J.L. Goeb et al. (2003) описан случай развития острого бреда, галлюцинации, депрессии у пациента с рассеян-

ным склерозом на терапию ИФН- β -1 α , которые прекратились с отменой лечения. По мнению авторов, неблагоприятные эффекты лечения препаратами интерферонов являются обычными и могут вызывать или усилить существовавшие ранее психотические симптомы.

И в этой ситуации наиболее целесообразным, перспективным и безопасным может быть использование анаферона, содержащего антитела к интерферону в сверхмалых дозах, поскольку основным преимуществом данного препарата является способность индуцировать функции эндогенных интерферонов и уровень их продукции, оказывая «щадящее», сбалансированное терапевтическое воздействие. Анаферон повышает также функциональный резерв Т-хелперов и других иммунокомпетентных клеток, участвующих в иммунном ответе, нормализует (модулирует) баланс Th1/Th2 иммунного ответа (Эпштейн О.И., 2008). Таким образом, применение анаферона при шизофрении на фоне адекватной психофармакотерапии можно считать оправданным и патогенетически обоснованным.

Изучение иммуномодулирующей и клинической эффективности и безопасности анаферона в комплексе лечения при шизофрении проведено нами в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном параллельном клиническом исследовании (Ветлугина Т.П. и др., 2010). В ходе исследования были сформированы 2 группы пациентов: группа, принимающая анаферон на фоне адекватной психическому состоянию психофармакотерапии (20 пациентов), и группа, принимающая плацебо на фоне адекватной психическому состоянию психофармакотерапии (20 пациентов). Группы анаферона и плацебо были сопоставимы по возрасту, возрасту манифестации и длительности заболевания.

Полученные результаты в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного параллельного клинического исследования можно кратко обобщить в следующих положениях:

1. Не выявлено негативного влияния на основные клинико-биологические и клинические характеристики больных шизофренией при включении анаферона в комплекс адекватной психофармакотерапии.

2. В группе плацебо психофармакотерапия приводила к повышению лейкоцитов, количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, снижению общего количества лимфоцитов и натуральных киллеров во 2-й точке обследования (30 $\pm$ 5 дней).

3. В группе пациентов, в комплекс лечения которых был включен анаферон, в конце терапии выявлена благоприятная динамика

ка параметров иммунитета: не выявлен лейкоцитоз, восстанавливается до нормы количество $CD16^+$ -лимфоцитов, повышается количество В-лимфоцитов ($CD20^+$), концентрация IgG.

4. Установлена разнонаправленная динамика спонтанной и индуцированной продукции мононуклеарами ИФН- γ в процессе комбинированной терапии в группе анаферона и плацебо. Изменения концентрации интерферона во всех образцах в исследуемые сроки были недостоверны.

5. В группе анаферона высокая митоген-индуцированная продукция ИФН- γ коррелировала со значительным и существенным улучшением клинической симптоматики по шкале общего клинического впечатления CGI (рис. 12).

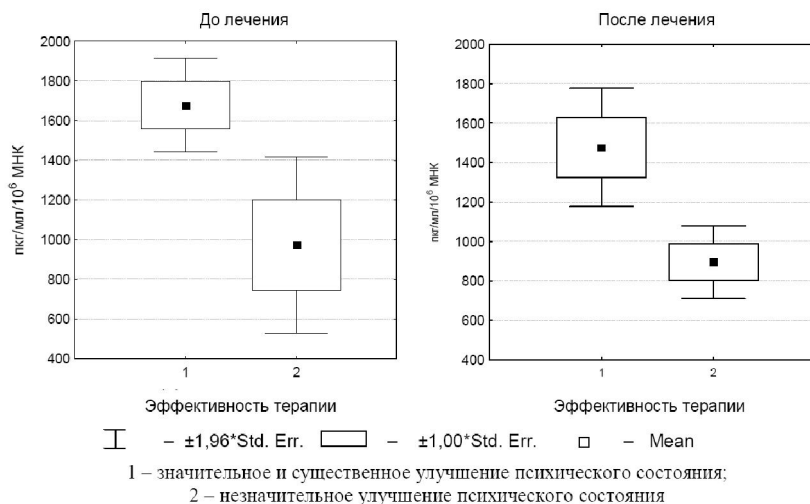


Рис. 12. Митоген-индуцированная продукция ИФН- γ в группах пациентов, принимавших анаферон, с различной эффективностью терапии по шкале CGI

Комплексная психофармакотерапия больных шизофренией с включением исследуемых препаратов приводила к существенному улучшению клинических показателей (позитивных, негативных, общих симптомов) по шкале PANSS. В группе пациентов, получавших анаферон, отмечена более благоприятная по сравнению с группой

плацебо динамика показателей по шкале общеклинического впечатления CGI и по шкале AIMS как маркера экстрапирамидных нарушений, отражающей патологические непреднамеренные движения.

Позитивная динамика иммунологических показателей и заметный терапевтический эффект, достигнутые в ходе лечения больных шизофренией при подключении анаферона к стандартной терапии, подтверждают участие сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в общих механизмах психонейроиммуномодуляции и положительную роль данного препарата в оптимизации нарушенного при шизофрении нейроиммунного взаимодействия.

Препарат «Анаферон» может быть рекомендован для включения в комплекс стандартной психофармакотерапии больных шизофренией как безопасное средство, повышающее эффективность лечения. Способ лечения больных шизофренией с включением анаферона поддержан патентом РФ (Положительное решение о выдаче патента на заявку № 2009143445/14(061835) от 1 июля 2010 г.).

В целом данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о целесообразности и патогенетической обоснованности применения в лечении больных с психическими и поведенческими расстройствами препаратов, содержащих СМД антител к эндогенным регуляторам, в комплексе психофармакотерапии или в виде монотерапии, как, например, у наркологических пациентов на этапах постабстинентного состояния и формирования терапевтической ремиссии.

Препараты на основе СМД антител к эндогенным регуляторам не вызывают нежелательных явлений; через модуляцию эндогенных пептидов, механизмы психонейроиммуномодуляции оказывают «щадящее», сбалансированное терапевтическое действие и повышают эффективность терапии пациентов с пограничными, эндогенными и экзогенными психическими расстройствами, в ряде случаев позволяют снизить количество и дозы психотропных препаратов, уменьшить их нежелательное побочное действие на организм пациентов.

Глава 4

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПСИХОНЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

4.1. Методы немедикаментозной иммунокоррекции

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о возможности модуляции иммунных реакций организма при воздействии на него нелекарственных факторов – физио-, рефлексо-, психотерапевтических. Эти воздействия можно отнести к методам экстраиммунотерапии. Физиологическая основа такого рода воздействий освещена в нашей монографии «Клиническая психонейроиммунология» (2003), а также прямо или косвенно рассматривается во всех современных отечественных руководствах по психонейроиммунологии (иммунофизиологии) (Черешнев В.А. и др., 2002; Корнева Е.А., 2003; Абрамов В.В. и др., 2004; Гриневич В.В. и др., 2004; Александровский Ю.А., Чехонин В.П., 2005; Евсеев В.А., 2007; Полетаев А.Б., 2008; Пальцев М.А., Кветной И.М., 2008; Девойно Л.В. и др., 2009; Крыжановский Г.Н. и др., 2010).

Физиотерапевтические воздействия на иммунитет

Для терапевтического воздействия на человека используются естественные природные факторы (климат, вода, свет, грязи) и преформированные физические факторы.

Природные лечебные факторы, условия их формирования и рационального использования являются предметом самостоятельной науки – курортологии (Кириянова В.В., 2005). Преформированные факторы получают с помощью различной аппаратуры, классифицируются они обычно по видам физической энергии (Боголюбов В.М., 1985; Самосюк И.З., 2000; Тондий Л.Д., 2001; Улащик В.С., 2006; Давыдкин Н.Ф., 2007) или по эффектам. В некоторых руководствах приведены процедуры, обладающие преимущественно иммуномодулирующим влиянием на организм (противовоспалительным, десен-

сублимирующим или иммуностимулирующим). К иммуномодулирующим относятся следующие физиотерапевтические факторы: электрофорез аминокaproновой кислоты, мумие; лечебные грязи; электромагнитные колебания ультравысокой частоты в олиготермической дозировке; микроволновая терапия области надпочечников, вилочковой железы и щитовидной железы; фонофорез (гидрокортизона, гепарина); переменное магнитное поле; индуктотермия; ультрафиолетовое облучение; радоновые ванны. Приведенный список постоянно дополняется и уточняется. В некоторых случаях иммунорекоррекция физическими факторами может оказаться вынужденным или даже единственным способом устранения иммунологических нарушений (например, при наличии у больного лекарственной аллергии или тяжелом течении заболевания) (Гринзайд М.И. и др., 1996; Земсков А.М., 2003; Улащик В.С., 2006).

Иммуномодулирующие эффекты электролечения. Гальванизация показана при хронических воспалениях. Электрофорез с некоторыми микроэлементами (цинком, железом, медью, селеном) стимулирует иммунную систему, снижает вероятность возникновения инфекционных заболеваний (Самосюк И.З., Тондий Л.Д., 2005). Электрофорез цинка и серы способствует активации процессов иммунитета и ускорению регенерации тканей при дисбиозе кишечника (Горбачева К.В., 2005). Интерференционные токи по типу электрона благоприятно влияют на иммунную систему при синдроме раздраженной кишки (Гусакова Е.В., 2002), хроническом сальпингоофорите (Колесников О.Л., 2002), огнестрельных ранениях периферической нервной системы (Мусаев А.В., 1998).

Иммуномодулирующие эффекты электромагнитных полей. К этой группе физиотерапевтических методов относятся: высокочастотная (ВЧ) терапия (индуктотермия), ультравысокочастотная (УВЧ) терапия, сверхвысокочастотная (СВЧ) терапия (микроволновая терапия), крайневьсокочастотная (КВЧ) терапия, магнитотерапия и др.

Особенности действия ультравьсокочастотной терапии: противовоспалительное, начиная с острой фазы, дегидратирующее, противоболевое, спазмолитическое, сосудистое; иммунорекоррекция и гормональные эффекты при воздействии на головной мозг. В клинических исследованиях также показано, что микроволны сантиметрового и дециметрового диапазонов оказывают существенное влияние на различные звенья системы иммунитета (Першин С.Б., 1989; Гринзайд Ю.М., 1996).

Практическую значимость иммуномодулирующего действия крайневысокочастотной терапии демонстрируют многочисленные клинические исследования. Активное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет миллиметровых волн наблюдалось у больных бронхиальной астмой, экземой, красной волчанкой, атопическим дерматитом, склеродермией. Наиболее часто в этих наблюдениях под влиянием КВЧ-терапии у больных отмечалось изменение субпопуляции лейкоцитов, иммунологической реактивности организма, спектра иммуноглобулинов и даже инициация антигенной перестройки тканей. Приведенные данные позволяют отнести миллиметровые волны к иммуностропным немедикаментозным средствам, способным устранить иммунологические нарушения при различных патологических состояниях (Самосюк И.З., Тондий Л.Д., 2005; Улащик В.С., 2006).

Магнитотерапия приводит к гипосенсибилизации и ослаблению аллергических реакций, повышает содержание в крови лизоцима, комплемента, увеличивает фагоцитарную активность. При изучении клеточного и гуморального иммунитета у соматических больных, получавших магнитотерапию, отмечается, как правило, устойчивая нормализация уровня иммуноглобулинов, снижение уровня ЦИК, повышение Т-хелперной активности (Улащик В.С., 2006).

Иммуномодулирующие эффекты светолечения. Среди физиологических реакций на разные виды световых волн отмечены восстановление рецепторных функций фагоцитов, усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, пролонгация их функционирования; усиление выработки иммуноглобулинов; уменьшение воспалительных процессов и аллергических реакций; восстановление и стимуляция иммунной системы в целом с повышением устойчивости к инфекционным заболеваниям (Самосюк И.З., Тондий Л.Д., 2005).

Согласно обобщенным данным, лазерное излучение малой интенсивности вызывает активизацию факторов неспецифической резистентности: комплемента, интерферона, лизоцима, усиливает общую лейкоцитарную реакцию, повышает фагоцитарную активность макрофагальной системы, активизирует иммунокомпетентные клетки, клеточную и гуморальную специфическую иммунологическую защиту, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие (Гринзайд Ю.М., 1996).

Большое количество работ посвящено изучению изменения иммунного статуса под влиянием лазерного излучения у больных с

различными патологическими состояниями. Иммуномодулирующее действие лазерного излучения различных параметров, выразившееся в изменении показателей общего и местного иммунитета, отмечено у больных бронхиальной астмой (Бобоев А.Т., Остроносова Н.С., 2006), аутоиммунным тиреоидитом (Михайлов В.А., 1998), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулезом легких, опухолями различной локализации, абсцессами легких, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, нейродермитом, ревматоидным артритом (Зубкова С.М., 2002; Улащик В.С., 2006; Лепилина Л.А., 2006; Манжос А.П., 2007). Эффективность местного использования низкоинтенсивного лазера в терапии хламидийных цервицитов сопровождается нормализацией концентрации провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете, восстановлением количества и функций нейтрофилов (Гизингер О.А., 2009).

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что ультрафиолетовые лучи в терапевтических дозировках оказывают положительное влияние на иммунную систему и способствуют активизации факторов неспецифической резистентности организма. Вместе с тем даже у здоровых людей возможно развитие стойкой иммунодепрессивной реакции на солнечную радиацию. Известно, что этот физический фактор участвует в канцерогенезе (Боголюбов В.М., 2003; Улащик В.С., 2006).

Иммуномодулирующие эффекты ультразвуковой терапии. Иммуномодулирующий эффект ультразвука отмечается у больных ревматоидным артритом, простатитом, хроническими лейкозами, гнойно-септическими заболеваниями. При лечении ультразвуком больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией отмечается снижение сенсибилизации организма к бактериальным антигенам, а также повышение активности факторов естественной резистентности организма: комплемента, лизоцима (Гринзайд Ю.М., 1996). Иммунокорригирующее действие ультразвука изучено в хирургической практике и применяется для профилактики послеоперационных иммунодефицитов (Мельникова В.И., 2005; Гринзайд Ю.М., 2008).

Иммуномодулирующие эффекты искусственно измененного воздуха. С помощью озонотерапии корригируется патология иммунитета у больных сахарным диабетом (Газин И.К., 2008). Озонотерапия эффективно снижает интоксикацию, оказывает нормализующее влияние на клеточное звено иммунитета, устраняет гипо- и дисглобулинемию. Иммуномодулирующий эффект нормобарической ги-

покситерапии используется в комплексном лечении аутоиммунных тиреопатий (Абазова З.Х., 2007). Влияние пониженного атмосферного давления на органы осуществляется через микроциркуляторное русло – вследствие увеличения проницаемости капилляров происходит активный выход нейтрофилов и лимфоцитов и удаление продуктов воспаления, а также стимуляция местного иммунитета (Кирынова В.В., 2007).

Иммуномодулирующие эффекты пелоидотерапии и бальнеотерапии. Иммуномодулирующим действием обладают лечебные грязи. В большинстве работ подчеркивается, что иммунологические сдвиги при пелоидотерапии обусловлены их общефизиологическим действием на организм, прежде всего на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. В литературе описаны иммуномодулирующие эффекты пелоидотерапии при ревматоидном артрите, заболеваниях легких, хроническом тонзиллите, ревматизме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остеохондрозе позвоночника, склеродермии, псориазическом артрите (Улащик В.С., 2006; Гуляева Е.Н., 2006). Продемонстрировано иммуномодулирующее действие бальнеотерапевтических процедур, питьевых минеральных вод (Полушина Н.Д., 2001; Колесников О.Л., 2002; Миорова А.Б., 2004; Мунгалов Н.П., 2005).

Иммуномодулирующие эффекты гемофизיותרпии. Наиболее изученными представляются физиотерапевтические воздействия, которые целесообразно рассматривать в рамках так называемой гемофизיותרпии (Улащик В.С., 1999), когда с помощью физического фактора обрабатывается кровь или ее компоненты, или сосуды, находящиеся близко к поверхности тела. Все эти воздействия обладают иммуномодулирующими эффектами.

Используются следующие пути:

1. Воздействие физического фактора на кровь, изъятую из организма больного (модифицированную кровь используют для аутогемотерапии, внутривенной инфузии).
2. Воздействие физического фактора на кровь, циркулирующую в специальных физиотерапевтических устройствах.
3. Воздействие физического фактора на донорскую кровь во время трансфузии.
4. Воздействие физического фактора на кровь с помощью зондов, вводимых в кровеносные сосуды.

5. Физическое воздействие в таких областях тела, где кровеносные сосуды располагаются поверхностно (надвенное воздействие).

Может быть использована не только цельная кровь, но и ее компоненты. Физическому воздействию может подвергаться нативная и модифицированная кровь (после нагрузки лекарственными веществами и т.п.). Основное распространение получили следующие виды гемофизioterпии:

- Ультрафиолетовое облучение крови (фотогемотерапия) с аутотрансфузией.
- Лазерное облучение крови с внутрисосудистым, экстракорпоральным и надвенным использованием.
- Магнитогемотерапия.
- Действие электрических полей и токов.
- Действие электромагнитных полей .
- Действие ультразвука.
- Действие аэроионов.
- Действие тепла и холода.
- Действие ионизирующей радиации (обработанная кровь угнетает иммунную систему и может быть использована при аутоиммунных заболеваниях).

Выделяют также (Комарова Л.А., 1997) другие виды физиотерапевтического влияния на систему крови:

- «Эфферентная терапия» – выведение из организма эндогенных или экзогенных веществ (очистка крови, плазмы, лимфы, ликвора и детоксикация в результате воздействия на почки, кожу, легкие, желудочно-кишечный тракт).

- «Информационное воздействие» с использованием малых доз физических факторов, возможно вызывающих реакцию триггерного типа (низкоинтенсивное лазерное излучение, электромагнитные поля).

Ультрафиолетовое низкоинтенсивное лазерное излучение угнетает рецепторный аппарат иммунокомпетентных клеток, инфракрасное – стимулирует (в больших дозах подавляет) (Кончугова Т.В. и др., 1997; Першин С.Б. и др., 2004). Иммунорегуляторный эффект осуществляется, по-видимому, через активацию НАДФ-оксидазы и свободные формы кислорода, влияющие на субпопуляции Т-лимфоцитов. In vitro низкоинтенсивное лазерное излучение активирует Т-лимфоциты, спонтанную пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Продемонстрирована клинко-иммунологическая эффектив-

ность неинвазивной гемолазеротерапии детей, страдающих бронхиальной астмой (Малявин А.Г., 2006).

Наконец, необходимо рассмотреть влияние физических факторов на область проекции иммунокомпетентных органов (Бабов К.Д. и др., 1999) – сочетание гемофизиотерапии и рефлексотерапии.

Влияние волн дециметрового диапазона на область проекции тимуса осуществляется с помощью специального аппарата (мощность 4–10 Вт, длительность процедуры 4–10 минут, 5–10 процедур на курс) и может быть рекомендовано при вторичной иммунологической недостаточности: для лечения детей с atopическим дерматитом (клиническая ремиссия в 42% случаев, снижение уровня IgE), больных с хроническим обструктивным бронхитом (снижение популяции CD5, увеличение CD8 и уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8), пациентов с ишемической болезнью сердца (иммунокоррекция и улучшение липидного обмена).

Гелий-неоновый лазер используется для воздействия на область проекции тимуса у детей и взрослых с бронхиальной астмой и астматическим бронхитом с признаками Т-иммунодефицита и высоким уровнем сенсибилизации (нормализация функции Т-лимфоцитов, сопровождающаяся клиническим улучшением, снижение частоты простудных и вирусных заболеваний), у пациентов после оперативного вмешательства (снижение частоты послеоперационных осложнений). Низкоинтенсивное облучение области тимуса приводит к повышению уровня тимозина и снижению уровня стресса. Пелоидные аппликации на область проекции тимуса стимулируют иммунитет у больных вирусным гепатитом.

Возможность иммуномодуляции при физиотерапевтических воздействиях на область селезенки показана у больных хронической обструктивной болезнью легких (Сюрин С.А., 2006). Облучение проекции селезенки электромагнитными волнами миллиметрового диапазона (КВЧ) у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом, лазером (у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки), дециметровыми волнами (у детей с поллинозами) приводило к стимуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Курс неинвазивной гемагнитотерапии из 10–12 процедур у спортсменов оказывает корректирующее влияние на иммунорегуляторные субпопуляции (повышение содержания Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, снижение количества Т-супрессорных лимфоци-

тов, нормализация иммунорегуляторного индекса), на функциональную активность Т-лимфоцитов по данным нагрузочных проб (Зубовский Д.К., 2007). Низкочастотное импульсное магнитное поле создавалось у локтевого сгиба в месте проекции артериальных сосудов.

Ультразвук обладает широким спектром иммунологических эффектов, наиболее выраженных при воздействиях на область проекции иммунокомпетентных органов. Предполагается, что иммунокорректирующее влияние ультразвука обусловлено улучшением микроциркуляции, изменением биосинтеза нейrogормонов и других биоактивных соединений.

Иммуностимулирующий эффект физиотерапевтического фактора может быть усилен при его сочетании с иммуномодуляторами – при введении тимогена методом ультрафонофореза на область проекции селезенки у детей с дисфункцией щитовидной железы наблюдалось восполнение иммунного ответа.

Методы часто применяются сочетанно (лазерное облучение и кислородотерапия, магнитотерапия, фотосенсибилизирующая терапия, фотофорез). Технология низкоинтенсивного крайневыхочастотного и лазерного излучений использована при заболеваниях органов дыхания с достоверным улучшением клинической симптоматики, показателей клеточного и гуморального иммунитета (Сазонов И.А., 2000).

Таким образом, иммунная система является одной из ведущих гомеостатических систем организма, от функционирования которой во многом зависит не только фенотипический гомеостаз клеток и тканей, но и течение заболеваний. Этим определяется неослабевающий интерес к изучению и поиску иммунокорректоров среди медикаментов и немедикаментозных средств. Особого внимания заслуживают лечебные физические факторы, иммуномодулирующая активность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. По своему иммуномодулирующему действию они уступают типичным иммуностимуляторам и иммуносупрессорам, но в то же время обладают рядом таких важных свойств, как:

- широкий диапазон физического и лечебного действия физиотерапевтических факторов;
- практически полное отсутствие побочных эффектов и осложнений, часто наблюдающихся при назначении химических иммунокорректоров;
- возможность использования одного и того же фактора как для иммуностимуляции, так и для иммуносупрессии;

– вследствие терапевтической интерференции лечебные физические факторы можно применять для потенцирования действия иммунокорректоров или ослабления их побочных эффектов.

Используя физические методы лечения для иммуномодуляции, следует учитывать, что их действие существенно зависит от многих факторов и условий. Известные по этому вопросу данные в обобщенном виде могут быть сведены к следующему:

а) на иммуномодулирующее действие физических факторов влияют их параметры (интенсивность, длительность, частота, физическая природа), место, время и вид воздействия;

б) отмечается выраженное влияние сезона года не только на исходный уровень, но и на характер динамики большинства иммунологических показателей под действием физических факторов;

в) существенное значение для иммунологических эффектов физиотерапии имеет возраст больных; по мере старения организма может происходить инверсия иммунологических эффектов физических факторов;

г) с увеличением числа курсов физической терапии иммуномодулирующее действие ее ослабевает;

д) на иммунологическое действие физических факторов существенно влияет предшествующая лекарственная терапия.

Если иммуномодулирующее действие лечебных физических факторов считается установленным фактом, то механизмы его еще во многом неясны и требуют углубленного исследования. Можно согласиться с высказываемым некоторыми авторами мнением: физическая модуляция иммунного ответа основывается на неспецифическом раздражении лимфоидной ткани и последующей ее реакции на раздражитель. Вместе с тем отдельные физические факторы обладают определенной избирательностью в отношении специализированных клеток, например клеток-киллеров и супрессоров. Во многом иммунологический эффект лечебных физических факторов, вне сомнения, связан с их общефизиологическим действием на организм. К преимуществу физиотерапевтических методов иммуностимуляции относится то, что устранение функциональных отклонений со стороны иммунной системы достигается путем стимуляции естественных механизмов регуляции. В раскрытии клеточно-гуморального и иммунологического действия физических факторов большое значение может иметь кожа как нейроиммунэндокринный орган (Пальцев М.А., Кветной И.М., 2008). Поглощаясь кожей, энергия

физических факторов модулирует активность всей иммунной системы организма (Ахмеджанов М.Ю., 1997; Улащик В.С., 2006). Целенаправленное изучение механизмов действия этих факторов на клеточном и субклеточном уровне крайне необходимо для оптимизации и расширения практических возможностей физической иммуномодуляции.

Иммуномодулирующее действие рефлексотерапии

Методы пунктурной физиотерапии – разновидность рефлекторных методов физиотерапии. Это дало основание В.Г. Вогралику предложить термин «рефлексотерапия» для методов иглоукалывания и прижигания. Его работы остаются наиболее целенаправленными в области иммунокоррекции (Вогралик В.Г. и др., 1987). У лиц с тимусзависимым дефицитом были выявлены микрозоны на поверхности тела со снижением инфракрасного излучения на 0,3 градуса и более: в области грудины (локализация точек переднего срединного канала) и на внутренней поверхности стопы в области локализации акупунктурных точек «канала селезенки».

Сочетание тепловизионных и клинико-лабораторных методов позволило создать метод экспресс-диагностики и рефлексотерапии иммунодефицитов.

Рефлексотерапия тимусзависимых иммунодефицитов предполагает воздействие на акупунктурные точки тимуса, гипоталамуса и щитовидной железы. Курс из 10 сеансов позволяет стимулировать Т-клеточный иммунитет, нормализовать кожные туберкулиновые тесты. Эффект, имеющий клинические подтверждения, наблюдается в течение 3–6 месяцев. Иммуностимуляция сочетается с увеличением уровня трийодтиронина и снижением уровня холестерина в крови. Рефлексотерапия эффективна при стресс-индуцированном угнетении клеточного иммунитета у здоровых лиц. Акупунктурная иммуностимуляция способствует снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Воздействие на точки может быть осуществлено в виде рефлексомассажа, чем достигаются антидепрессивный и иммуностимулирующий эффекты (Lee Y.M., 2006).

А.М. Василенко (1999) предложено наиболее оригинальное объяснение иммуномодулирующих эффектов пунктурной терапии: рефлексотерапия реализуется через коррекцию нейроэндокринно-иммунных механизмов системы контроля боли и иммунитета. Он рассматривает периферические ноцицепторы и ноцицептивные нейроны спинного мозга в качестве общего аффективного входа для боле-

вой и иммунной чувствительности организма. Акупунктурная стимуляция активирует как нервные окончания, так и другие клетки, находящиеся в акупунктурной точке. Активированные или разрушенные клетки выделяют интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и другие медиаторы, активирующие нервные волокна, что и приводит к возникновению протопатического (предусмотренного) ощущения. Приспособительное значение протопатической боли состоит в мобилизации разнообразных, в том числе иммунных, гомеостатических механизмов. Тесное соседство ноцицептивных нервных волокон с иммунокомпетентными клетками в акупунктурной точке обеспечивает их сочетанную активацию и передачу сигналов по ноцицептивным путям в гипоталамус. Активированные микроглиальные клетки гипоталамуса выделяют интерлейкин-1. Этот уже внутримозговой интерлейкин-1 служит активатором нейронов, продуцирующих кортикотропин-рилизинг-фактор, и вовлекается в другие центральные механизмы сочетанной регуляции боли и иммунитета. Нейроэндокринные и иммунные механизмы взаиморегуляции системы контроля боли и иммунитета являются одной из наиболее уязвимых мишеней для разнообразных патогенных факторов (Давыдова Т.В. и др., 2005; Евсеев В.А. и др., 2006; Невидимова Т.И. и др., 2008; патент РФ № 2342063, 2008), поэтому их рефлекторную коррекцию в ряде случаев можно считать базовой, системообразующей, лежащей в основе развития общей реакции организма на рефлекторную терапию. В частности, рефлексотерапия потенцирует действие иммуномодуляторов при дорсопатиях (Зорис А., 2005).

Рефлексотерапия может быть успешно соединена с физическими факторами – воздействие КВЧ-терапии на акупунктурные точки приводит к благоприятным иммунологическим последствиям и используется в профилактике иммунодефицитных состояний при острых респираторных заболеваниях (Ефимов Е.И., 1999). В настоящее время накоплен опыт применения физиорефлексотерапии в диагностике и коррекции иммунодефицитных состояний (Воробьев Л.В., 2000). Отмечен разный по выраженности и направленности ответ на различные физические факторы. Наиболее яркий ответ на физиорефлексотерапевтическое воздействие со стороны лейкоцитов отмечен при воздействии дарсонвализацией. Самый мягкий ответ получен при воздействии КВЧ-терапии. В целом иммунокоррекция экстраиммунного типа (метаболический и рефлексотерапевтический варианты) занимает 3–4 недели. Повторная обращаемость за

медицинской помощью у лиц, прошедших иммунокоррекцию, существенно снижается.

Иммунологические эффекты психотерапии

Неотъемлемой частью любого нелекарственного метода является психоэмоциональное, психотерапевтическое воздействие. Одним из главных составляющих лечебно-профилактических и реабилитационных программ при психических расстройствах является психотерапевтический комплекс, направленный на усиленную тренировку резервных волевых ресурсов индивида, превращение неадекватной реакции на жизненные трудности, болезнь в адекватную и продуктивную (Карвасарский Б.Д., 1985; Абабков В.А., 1995; Семке В.Я., Семке А.В., Аксенов М.М., 2002; Незнанов Н.Г., Карвасарский Б.Д., 2010); установлена психологическая модуляция функционирования иммунной системы (Baker G.H., 1987; Lambert M. et al., 1994).

Иммунологические отклонения, вызываемые неблагоприятными жизненными событиями, во многом зависят от индивидуальной поведенческой стратегии (Kiecolt-Glaser J.K. et al., 1993; Boyce W.T., 1994). В современной литературе большое внимание уделяется психологическим аспектам постстрессорной нейроиммунотуляции: личностным особенностям, проблемам дистресса и копинг-стратегии в норме и при психосоматических расстройствах в рамках аутоиммунных, онкологических, психических заболеваний (Hodel L. et al., 1993; Thornton L.M., 2009).

Вышесказанное свидетельствует о том, что поведенческие влияния должны быть использованы для лечения иммунных расстройств. Влияние психологических процедур на иммунитет изучается приблизительно с 1990 года.

Подходы к иммуномодуляции, проводимой с помощью психологических и психотерапевтических процедур, можно классифицировать следующим образом:

1. Для выбора терапевтической тактики необходимо установление типа нейроиммунного сопряжения в зависимости от психотипологических особенностей личности.
2. Мобилизацию иммунных сил организма могут вызвать эустресс и кратковременный стресс у молодых здоровых лиц. С диагностическими и прогностическими целями может быть использован экспериментальный стресс (экспериментальная фрустрация).

3. Для иммунокоррекции и предупреждения стресс-индуцированной иммунодепрессии целесообразно использовать различные техники релаксации, гипноз, тренинги, поведенческую и имидж-терапию, а также сенсорную стимуляцию.

Иммуносупрессивная или иммунопотенцирующая роль стресса зависит от силы и времени действия стрессора, личностных особенностей и т.д. Если психоэмоциональные, физические и прочие нагрузки не превышают «пороговый уровень», опиоидная система стимулирует адаптационную перестройку иммунитета, повышается резистентность организма. Чрезмерные длительные и сильные нагрузки приводят к истощению опиоидной системы, следовательно, повышается риск развития вторичных иммунодефицитов, онкопатологии.

Существует предположение о двух типах нейроиммунного сопряжения. Первый характеризуется стеничностью (доминированием) с повышенной иммунологической реактивностью и хорошей устойчивостью к заболеваниям, второй – астеничностью (подчиненностью) и подверженностью инфекционным и другим заболеваниям. При патологии первый тип ассоциируется также с агрессивностью, возможно, истерическими или паническими реакциями, а также готовностью к аллергии, второй – депрессией, склонностью к иммунодефицитарным проявлениям (Девойно Л.В. и др., 2005).

Это разделение достаточно условно, обычно встречается промежуточный тип реагирования, выявление которого требует детального иммунологического и психологического тестирования.

Стресс-индуцированные иммунологические изменения могут быть связаны с личностными особенностями: уровнем тревожности, склонностью к депрессивным реакциям или, напротив, к рациональному решению жизненных проблем и т.п. Академический стресс вызывает в зависимости от типа высшей нервной деятельности активацию иммунной системы или снижение ФГА-реактивности, уровня ИЛ-2 (Kropiunigg U. et al., 1989). Риск развития иммунодефицита может быть связан с такими чертами, как нерешительность, сдержанность, добросовестность, строгое следование социальным нормам (Кульберг А.Я., 1989).

Часто постстрессорные иммунологические отклонения весьма незначительно отличаются от нормы. Популярная гипотеза о том, что стресс ослабляет иммунную систему и, как следствие, способствует возникновению различных заболеваний, не может быть однозначно подтверждена современными данными о связи между психо-

логическими и иммунологическими реакциями. Высказываются другие, противоположные гипотезы (Hodel L. et al., 1993). Считается, что клинический уровень тревоги угнетает иммунитет, субклинический – стимулирует (Koh K.B., 1998). Малые аффективные расстройства сопровождаются усилением иммунологического надзора и снижением риска онкологических заболеваний.

Тем естественнее появление работ, свидетельствующих о положительном влиянии кратковременного стресса на иммунитет. Для поддержания иммунной системы на оптимальном уровне требуется эустресс, вызывающий физиологические и поведенческие изменения, способствующие адаптации и интеграции ЦНС и иммунной системы. Мобилизация иммунной системы после парашютного прыжка проявляется в увеличении уровня естественных киллеров, после арифметического стресса стимуляция этой субпопуляции иммунокомпетентных клеток происходит только у молодых людей.

Вместе с тем гораздо менее изученными остаются иммунологические эффекты психологических состояний и психотерапевтических процедур, снижающих уровень дистресса, различных техник релаксации. Потенциально большое число эмоциональных и психосоциальных факторов может обладать иммуностимулирующим действием. В частности, с различными видами тренинга ассоциируется увеличение фагоцитоза, естественных киллеров, спонтанного бластогенеза лимфоцитов, Т-клеточного ответа на ФГА, числа циркулирующих Т-хелперов/индукторов в периферической крови, уровня цитокинов.

Изучена иммуномодуляция с помощью релаксации, имидж-терапии с привлечением визуальных, кинестетических образов и музыки. В Великобритании аутотренинг относят к психонейроиммуномодулирующим техникам (в рамках комплементарной медицины) (Benor R., 1995). Психонейроиммунологическим называют ведущий механизм поведенческой медицины (а сюда относят все, связанное со здоровым образом жизни, техники релаксации, музыка-, смехотерапию и т.п.) (Watt D., 1998). Психонейроиммунологические закономерности считают биологическим базисом для феномена плацебо (Weiner F., 1998).

Получены положительные эффекты (клинические и иммунологические) групповой поддержки при онкологических заболеваниях, релаксирующей терапии при афтозном стоматите, генитальном герпесе, раке молочной железы, ВИЧ-инфекции (Moye L., 1995 и др.). Для влияния на иммунитет и психологический статус используются различные виды тренинга: релаксация, гипноз, обучающие поведен-

ческие методики избегания стрессов, другие когнитивно-поведенческие методы (McGrady A. et al., 1992; Strauman T.J. et al., 2004; Picardi A. et al., 2009; Pace T.W. et al., 2010).

В руководстве по имидж-терапии как психонейроиммунологической технике (Giedt J.F., 1997) отмечается, что психотерапия изменяет уровень кортизола и влияет на иммунологические функции. Эффект психотерапии может быть оценен, в частности, с помощью изучения продукции интерлейкинов – посредников нейроиммунного взаимодействия (Кожевников В.Н., 2006). В современных зарубежных руководствах по психотерапии постоянно проводится мысль о необходимости включения психонейроиммунологических подходов во врачебную и медсестринскую практику.

Методы сенсорной стимуляции и иммунитет

Иммунная система выступает в качестве диффузного сенсорного органа, шестого органа чувств, сенсорного органа для некогнитивных стимулов (Ferencik M., 1998). Иммунологические эффекты некоторых методов, основанных на сенсорной стимуляции (фототерапии, музыкотерапии), упомянуты выше. В настоящем разделе рассмотрены иммунологические аспекты аудиовизуальной стимуляции и ароматерапии (рис. 13).

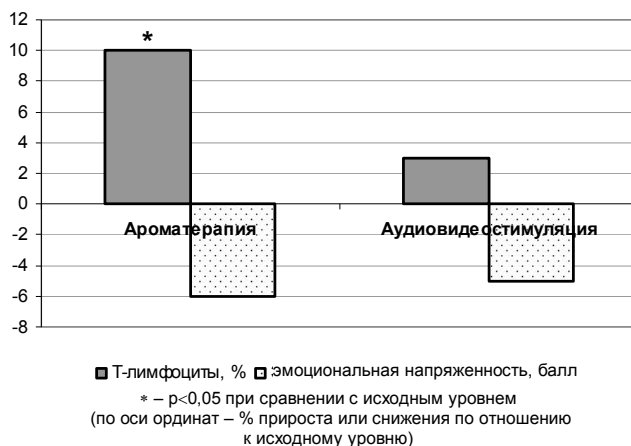


Рис. 13. Снижение эмоциональной напряженности и стимуляция Т-лимфоцитов в процессе немедикаментозного воздействия у психически здоровых лиц

Аудиовизуальная стимуляция – ритмичное прерывистое воздействие света и звука на зрительный и слуховой анализаторы с частотой импульсов 2–30 Гц с помощью специального устройства. Длительность сеанса 10–15 минут, стандартный курс – 10 сеансов. Помимо снижения уровня тревоги и депрессии, отмечается положительное влияние на систему иммунитета (Современные технологии..., 1997; Мастерова Е.И. и др., 1999).

Применение ароматерапии для психоиммуномодуляции основано на существовании эволюционной, физиологической, иммуногенетической связи обонятельной и иммунной систем. Немаловажна принципиальная возможность условно-рефлекторного воспроизведения иммунологических феноменов, в том числе с помощью запахов.

Эфирные масла применяются с древних времен, однако фитоароматерапия нуждается в дальнейшем развитии как наука. Лечебный эффект эфирных масел связан с уникальным химическим составом. В целом запахи эфирных масел могут улучшать психофизиологические показатели и иммунологические параметры (Николаевский В.В., 2003; Невидимова Т.И. и др., 2006).

Способы применения эфирных масел:

1. Естественная фитоароматерапия (прогулки на природе – повышение настроения, влияние на давление, сон, заболеваемость).
2. Преформированная ароматерапия и аромапрофилактика:
 - индивидуально и в группе вдыхание в помещении; с помощью специальных аппаратов и простейших приспособлений;
 - массаж, ванны, компрессы, сауна, ингаляция, сочетанное воздействие аппаратной физиотерапии с эфирными маслами, применение лечебных грязей и криотерапии с эфирными маслами.

Наилучший иммунокорригирующий эффект преформированной ароматерапии отмечен в холодное время года, летом – дисбаланс, апрель – май – тенденция к иммунокоррекции. Ароматерапия в детских учреждениях снижает заболеваемость. Ароматерапия улучшает память, внимание (число ошибок у программистов снижается соответственно на 20–33–54% при вдыхании эфирных масел лаванды, жасмина, лимона). На нервную систему одно и то же масло может оказывать разный эффект (сильное однократное воздействие – стимуляция, слабое многократное – тонизирующий, чрезмерно сильное – торможение).

Кроме преформированной ароматерапии, используется аромамассаж (лимфодренажный, отличающийся от классического), кото-

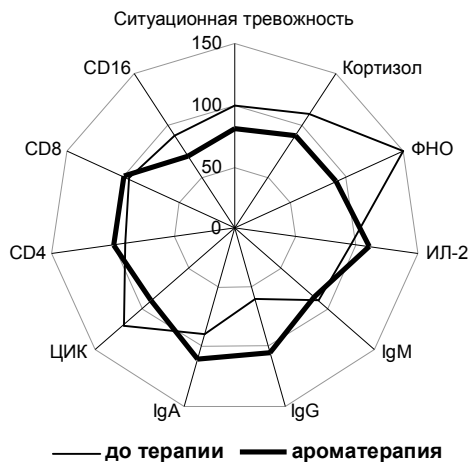
рый улучшает проникновение эфирных масел в подкожное депо и кровеносное русло и оказывает рефлекторное действие через механо- и хеморецепторы кожи и окончаний обонятельного аппарата.

Общая модель молекулярного распознавания позволяет установить эволюционную связь и провести аналогию между иммунной и обонятельной системами. Обнаружены иммуногенетические и физиологические закономерности во взаимосвязи иммунной и обонятельной систем. На иммунитет влияют феромоны, сенсорная (обонятельная) депривация, обонятельные раздражители могут обладать совокупным психотравмирующим и иммунотоксическим либо антидепрессивным и иммуностимулирующим действием. Можно предполагать, что обонятельные и иммунологические нарушения при некоторых психических расстройствах взаимосвязаны на уровне рецепции.

Очень важно, что все иммуномодулирующие эффекты эфирные масла могут оказывать в виде летучих фракций или аэрозолей, т.е. в состоянии, наиболее близком к природному. Натуральные эфирные масла, отвечающие международным стандартам, не вызывают и даже устраняют аллергические реакции (но кожную пробу в течение 24 часов рекомендуется проводить у пациентов с наличием в анамнезе аллергических реакций). Жесткие требования предъявляются к их хранению. Фитоароматерапия – перспективный метод иммунокоррекции и иммунопрофилактики (Психонейроиммуномодуляция..., 2006). В частности, нами изучена динамика иммунобиохимических и психологических показателей у 80 студентов, получавших профилактические сеансы ароматерапии. В процессе ароматерапии существенно возрастает оксидантная активность нейтрофилов, снижается уровень провоспалительного фактора некроза опухолей. Ароматерапия стимулирует выработку иммуноглобулинов, особенно IgG. В целом клеточное звено иммунитета слабее реагирует на ароматерапию. Общей для всех масел является стимуляция CD4-субпопуляции лимфоцитов. Существенным колебаниям в процессе ароматерапии подвержен уровень ферритина.

Ароматерапия в целом обладает анксиолитическим и иммуномодулирующим действием. Закономерность подтверждается тестом Спилбергера – Ханина и шкалой Шихана. В ряде случаев снижается и уровень кортизола. По-видимому, влияние ароматерапии на иммунитет складывается из прямого (резорбтивного) и опосредованного (через обонятельный тракт и ЦНС) действия. Ароматерапия – перспективный способ профилактики девиантного поведе-

ния и иммунологической недостаточности с помощью сенсорной стимуляции (рис. 14).



(по осям — % прироста или снижения по отношению к контролю)

Рис. 14. Анксиолитический и иммунопротективный эффекты ароматерапии

Клинической моделью, позволяющей изучить взаимодействие обонятельной и иммунной систем, являлась группа пациентов, проходивших курс ароматерапии под клинико-психологическим и иммунологическим контролем. При проведении аромарефлексотерапии у пациентов с астеническими расстройствами, аффективной патологией, опийной наркоманией наблюдалась редукция клинической и психопатологической симптоматики, а также положительная динамика лабораторных иммунологических параметров (Клиническая психонейроиммунология ... , 2003). Данные результаты подробно освещены в следующем разделе.

Очень перспективны в смысле психонейроиммунологического воздействия методы, основанные на биологической обратной связи (McGrady A. et al., 1992; Strauman T.J. et al., 2004).

Отсутствие побочных эффектов в значительном числе случаев делает немедикаментозное вмешательство единственным (альтернативным лекарственным) способом иммуномодуляции.

4.2. Немедикаментозная иммуномодуляция в психиатрии

Многие из рассмотренных выше методов немедикаментозного лечения применяются в комплексном лечении психических расстройств, но иммунологические эффекты такого лечения оцениваются довольно редко.

В разделе рассматриваются иммунологические аспекты физиотерапии, рефлексотерапии, психотерапии и сенсорной стимуляции в психиатрии.

Иммунологические аспекты физиотерапии в психиатрии

Одним из достижений отечественной медицины можно считать широкое и активное использование в лечебно-профилактических и реабилитационных целях физиотерапии. Сформулированы общие принципы применения лечебных физических факторов в психиатрии, подчеркивающие важность учета иммунобиологических особенностей пациента (Петрюк П.Т., 2004).

В частности, совместное использование ультрафиолетового и лазерного облучения крови применено для преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с хорошим клинико-иммунологическим эффектом (Современные технологии ... , 2001).

Крайневысокочастотная терапия основана на применении миллиметрового электромагнитного излучения в диапазоне от 50 до 65 ГГц нетепловой интенсивности при плотности потока падающей мощности 3 мВт/см². Неинвазивна, нетоксична, не имеет противопоказаний для комбинации с фармакотерапией, рефлексотерапией. Успешно применяется при лечении алкогольной зависимости с параллельным иммунологическим обследованием. Эффект сравним с действием иммуномодуляторов (Современные технологии ... , 2001).

Иммунологические аспекты рефлексотерапии в психиатрии

Методы пунктурной физиотерапии – разновидность рефлекторных методов физиотерапии. Работы нижегородской школы остаются наиболее целенаправленными в области акупунктурной иммунокоррекции (Вогралик В.Г. и др., 1987). А.М. Василенко (1999) предложено объяснение иммуномодулирующих эффектов пунктурной терапии – через коррекцию нейроэндокринноиммунных механизмов системы контроля боли и иммунитета. С иммуномодулирующими целями акупунктура была применена при пароксизмальных состоя-

ниях эпилептической и неэпилептической природы. Особенностью пациентов пубертатного возраста явилось частое сочетание пароксизмальной активности с аллергическими заболеваниями (диатезом, нейродермитом, бронхиальной астмой) и перинатальными инфекциями, угнетением клеточного и стимуляцией гуморального звеньев иммунитета. Помимо противосудорожных и иммуномодулирующих средств, назначалась рефлексотерапия в виде акупунктуры, оптимизирующей нейроэндокринные и нейроиммунные взаимоотношения. Наиболее результативным был сочетанный метод лечения – медикаментозная иммунокоррекция (спленин, тималин) и акупунктура (Ганеев К.Г., 2001). Рефлексологический массаж (в том числе самомассаж) не только уменьшает симптомы депрессии, но и нормализует уровень естественных киллеров и иммуноглобулина G (Chi T., 2006).

Иммунологические аспекты психотерапии и сенсорной стимуляции в психиатрии

Показано позитивное влияние психотерапевтического и психофармакологического комплексов на иммунную систему, динамику коморбидной соматической патологии, качество жизни пациентов с невротическими состояниями (Куприянова И.Е., 2002). Положительная динамика иммунологических, психологических, электроэнцефалографических параметров наблюдалась при использовании в терапии психосоматических расстройств современных нейротехнологий – интегративной психотерапии и аппаратной аудиовизуальновибротактильной стимуляции (Труфакин В.А. и др., 2004).

В лечении 304 пациентов с невротическими расстройствами применена авторская психотерапевтическая методика – гетеросуггестивный тренинг психомышечной релаксации (ГСПМР) (Кожевников В.Н. и др., 2006). Больные в соответствии с соматическими показаниями лечились традиционными средствами, и на фоне фармакотерапии использовалась психотерапия. Психотерапия включала в себя 10 курсов гетеросуггестивного тренинга психомышечной релаксации с формированием альтернативного состояния сознания, установок на положительные эмоции и выздоровление. Курсы проводились ежедневно, длительность каждого составляла 50 минут. Иммунологическое обследование проводили до и после тренинга. У пациентов с невротическими расстройствами под влиянием психотерапии происходила нормализация показателей клеточного иммунитета, особенно количества $CD4^{+}$ -лимфоцитов, достоверное увеличение кон-

центрации IgA, IgM, что, по мнению автора, свидетельствовало о повышении у обследованных пациентов механизмов гуморальной защиты; нормализовался уровень β -эндорфинов, уровень IL-2, IL-4, IL-6. Таким образом, применяемая в комплексе лечения больных с невротическими расстройствами психотерапевтическая методика ГСПМР обладает выраженным иммуномодулирующим действием и через гуморальную природу иммунологических процессов, обеспечиваемых в основном цитокинами, оптимизирует нейроиммунное взаимодействие (Кожевникова Т.А. и др., 2010).

Иммуномодулирующее влияние психотерапии (групповой психотерапии, релаксации в процессе имидж-терапии и других методов) изучено при иммуноопосредованных заболеваниях и депрессии (Moys L.A. et al., 1995 и др.). Депрессивные симптомы, боль, усталость предшествуют сдвигам в количестве лейкоцитов, нейтрофилов, хелперно-супрессорного соотношения. Поэтому психотерапия может редуцировать не только депрессивные симптомы, но и иммунологические сдвиги (Thornton L.M., 2009). Этим обусловлена клинико-иммунологическая эффективность психотерапии депрессии при онкологических заболеваниях (Бухтояров О.В., 2007).

Перспективы психоиммунокоррекции при депрессии связаны с немедикаментозной терапией, в частности сенсорной стимуляцией. При депрессии велика роль обонятельного анализатора. Классическая экспериментальная модель сенсорной депривации и депрессии – удаление обонятельных луковиц и другие повреждения анализатора. Обонятельная депривация неизбежно ведет к нарушениям поведения и иммунодепрессии, что, естественно, связано с функциями лимбической системы. При депрессии обнаруживается и недостаточность обоняния как проявление ангедонии (Steiner J.E. et al., 1993; Pause B.M., 2001), и его обострение при сезонных аффективных расстройствах (Postolache T.T. et al., 2002), и формирование какосмии (Bell I.R., 1994). Восстановить иммунологические и поведенческие функции в этом случае можно обонятельным импринтингом (Осмотротерапия, 1994), антидепрессантами (Dennis T. et al., 1995), в частности ингибиторами обратного захвата серотонина, а также хлоридом лития и нейропептидом Y (Song C. et al., 1994; 1996), причем нарушение обоняния, аутоиммунные расстройства, депрессия и нейродегенерация имеют единый механизм развития (Strous R.D. et al., 2006; Shoenfeld Y., 2007). Целесообразным и логичным становится применение ароматерапии в качестве антидепрессивного и иммуностиму-

лирующего (Komori T. et al., 1995; 2009), анксиолитического и иммунопротективного (Невидимова Т.И. и др., 2000) воздействия.

В НИИ психического здоровья СО РАМН при пограничных психических расстройствах применяются различные схемы ароматерапии на фоне психофармакотерапии (ингаляции в сочетании с гипно-суггестивной терапией, ароматмассаж, аромарефлексотерапия) (Современные технологии ... , 1997; 2001; 2006). Эти сочетанные методы повышают эффективность психофармакотерапии успешнее, чем стимуляция других сенсорных систем (аудиовизуальная стимуляция с помощью прибора «Voyager XL») и обычная психотерапия. Аромарефлексотерапия проводится у пациентов с астеническими расстройствами (повышенной утомляемостью, цефалгиями, агрипнией, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, расстройством внимания, вегетативными нарушениями) и аффективной патологией (пониженным настроением, дистимией, дисфорией, тревогой).

Обычно проводятся два сеанса в неделю, выбор масел ориентирован на положительную эмоциональную реакцию пациентов и отсутствие индивидуальной непереносимости. Чаще всего используются эфирные масла лаванды, бергамота, чайного дерева. Субъективно больные ощущают всплеск положительных эмоций, повышение активности, жизненного тонуса. Объективно в клинической картине отмечается редукция астенической и аффективной симптоматики.

Помимо психотропных эффектов антидепрессивного и анксиолитического круга, сенсорная стимуляция оказывает иммуномодулирующее действие и позволяют выделить два типа реагирования. Преобладание астенической симптоматики ассоциируется с выраженными признаками вторичной иммунологической недостаточности (анамнестические данные), заметным угнетением Т-звена иммунитета (лабораторные данные). Выраженность тревоги, по данным психологического обследования, невелика. В процессе терапии наблюдается быстрый положительный клинико-иммунологический эффект на фоне некоторого нарастания тревоги. Преобладание депрессивной симптоматики ассоциируется с менее выраженными клинико-лабораторными признаками вторичной иммунологической недостаточности и высоким уровнем тревоги. В результате терапии наблюдается редукция аффективной симптоматики на фоне выраженного снижения уровня тревоги, положительная динамика иммунологических показателей выражена слабее, чем в группе с начальным угнетением Т-звена.

В результате терапии в целом по группе наблюдается редукция депрессивно-тревожной симптоматики. В процессе психотерапии без сенсорного воздействия иммунологические эффекты проявляются наиболее заметно на уровне клеток с фенотипом $CD3^+$. Ароматерапия заметно влияет на количество клеток с киллерной активностью, уровень интерлейкина-4 и иммуноглобулина А (рис. 15).



Рис. 15. Профили иммуномодулирующего действия медикаментозной и немедикаментозной терапии при неврозах

Исследование продукции интерлейкинов, расцениваемых в качестве мессенджеров нейроиммунного взаимодействия, позволило установить снижение уровня ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами. В процессе психофармакотерапии и психофармакологического лечения с добавлением ароматерапии наблюдалось повышение уровня ИЛ-1 и ФНО до контрольного (рис. 16). Однако на фоне традиционной психофармакотерапии отмечалось существенное угнетение продукции ИЛ-2, в то время как ароматерапия позволяла предотвратить этот негативный процесс. Обнаруженные факты дали основание расценивать эффекты ароматерапии как иммунопротективные.

В целом можно заключить, что существует большая группа лекарственных факторов, обладающих иммунокорригирующими свойствами. Сведения о методах немедикаментозной коррекции им-

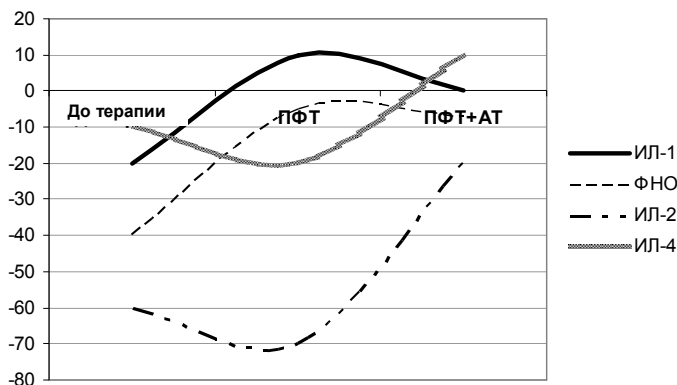


Рис. 16. Стимуляция продукции лимфоцитарных интерлейкинов и нормализация продукции провоспалительных макрофагальных интерлейкинов при подключении ароматерапии к базисной психофармакотерапии (ПФТ)

мунитета, которые можно отнести к экстраиммунотерапии, содержатся в многочисленных разрозненных публикациях. Наиболее систематизированными с точки зрения иммуномодулирующего воздействия являются физические факторы (Бабов К.Д. и др., 1999; Улащик В.С., 2006). Попытки обобщения всех видов немедикаментозной иммунокоррекции приведены в единичных специальных изданиях (Невидимова Т.И., 2002; Земсков А.М. и др., 2002). Безусловно, в психиатрии давно и успешно применяются физиотерапевтические методы, но их иммунокорригирующие эффекты у психически больных целенаправленно оценены лишь в небольшом числе работ, выполненных, в частности, в нашем институте (Современные технологии ... , 2001; 2006). Что касается иммунокоррекции в психиатрии с помощью рефлексотерапии и особенно психотерапии, то эти аспекты более системно представлены в англоязычной литературе (Giedt J.F., 1997 и др.), но активно развиваются нами и нашими коллегами (Невидимова Т.И., Семке В.Я., Найденова Н.Н., Попова Е.Н., Куприянова И.Е., 2000; Клиническая психонейроиммунология ... , 2003; Психонейроиммуномодуляция ... , 2006; Кожевникова Т.А., Семке В.Я.,

Кожевников В.Н., Ветлугина Т.П., 2010). Представлением собственных результатов мы подчеркиваем необходимость целенаправленного использования психотерапии и сенсорной стимуляции (а также их комбинаций с рефлексотерапией) для психоиммунокоррекции на разных этапах терапии для предупреждения неблагоприятного течения психических расстройств (как правило, непсихотического круга).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нарушение взаимосвязи между нервной, иммунной и эндокринной системами рассматривается в качестве ведущего механизма патогенеза психических расстройств. В связи с этим использование методов иммунокоррекции в комплексной терапии психически больных является патогенетически обоснованным и направлено на восстановление или оптимизацию процессов психонейроиммуномодуляции. Наличие иммунологического дисбаланса при психической дезадаптации и существование клинико-иммунологических стереотипов развития психических расстройств определяют перспективность анализа нейроиммунного взаимодействия в рамках нового направления – клинической психонейроиммунологии.

Предложенное нами научное определение этого направления отражено в монографии «Клиническая психонейроиммунология» (2003): *клиническая психонейроиммунология, являясь составной частью психонейроиммунологии, исследует нейроиммунные взаимодействия при психоадаптационных состояниях с учетом индивидуально-типологических особенностей личностного реагирования на стресс, а также при психических расстройствах в зависимости от клинико-нозологических и клинико-динамических характеристик болезни и проводимой психофармакотерапии. В задачи клинической психонейроиммунологии входят разработка критериев прогноза течения заболевания и риска развития затяжных форм, разработка комплексных программ терапии и реабилитации больных и превенции нарушений психического здоровья.*

В НИИПЗ СО РАМН проведены иммуноэпидемиологические исследования, подтвердившие наличие тесной взаимосвязи между состоянием психического здоровья и функционированием системы иммунитета. Клинические синдромы вторичной иммунной недостаточности не только отражают природу психических расстройств и действие психофармакологических препаратов, но и утяжеляют клиническую картину, снижают эффективность лечения. Вышесказанным определяется актуальность разработки методов иммунокор-

рекции в психиатрии, особенно в случае затяжного течения психических расстройств и наличия резистентности к психофармакологическому лечению.

В монографии излагаются принципы иммунореабилитации, включающей собственно иммунотерапию и экстраиммунотерапию. Иммунотерапевтические методы базируются на использовании иммуноактивных препаратов, а экстраиммунотерапевтические методики влияют на иммунитет опосредованно. В работе подробно охарактеризованы иммуномодуляторы, наиболее часто используемые в клинической практике.

Психофармакологическое лечение оказывает мощное и длительное воздействие на организм пациентов, в связи с чем в монографии приводится анализ данных литературы и результатов собственных многолетних исследований, посвященных иммуномодулирующим эффектам основных психотропных препаратов: анксиолитиков, антидепрессантов, типичных и атипичных нейролептиков. При фармакологическом анализе взаимодействия нервной и иммунной систем обнаруживается широкий спектр иммуномодулирующих свойств у психотропных препаратов. Влияние препаратов на центральную нервную систему и иммунитет часто характеризуется односторонностью. Это подтверждает взаиморегуляцию нервной и иммунной систем и позволяет прогнозировать эффективность психофармакотерапии с использованием иммунокомпетентных клеток в качестве модельных объектов.

Для своевременного назначения определенных иммуномодуляторов необходима оценка степени иммунных нарушений. Интерпретация иммунограммы затруднена в связи с широкой вариабельностью параметров иммунитета как системы быстрого реагирования. Далеко не всегда выявленные отклонения иммунологических показателей от средних значений нормы свидетельствуют об иммунопатологии и требуют иммунокоррекции. Одним из подходов, позволяющих разрешить это противоречие, является оценка иммунологических отклонений в зависимости от напряженности неспецифических адаптационных реакций организма. Используя предложенную В.А. Копаневым и др. (2005) концепцию *адекватности* или *неадекватности* биологических реакций на условия, в которых находится организм человека в период обследования, мы разработали относительные нормы показателей иммунитета для адаптационных состояний кругов нормального функционирования, переходных состояний,

острого и хронического стресса. Усовершенствованная оценка индивидуальных иммунограмм пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, поступивших в стационар в состоянии острого стресса, позволяет своевременно принять решение о целесообразности иммунокоррекции.

На основе многолетнего опыта мы установили, что выбор тактики лечения пациента с психическими расстройствами должен опираться не только на клинико-психопатологические, но и на иммунобиологические критерии, основанные на оценке клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности и лабораторной диагностике дефектов иммунной системы. Оптимальная схема терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов представлена на рис. 17.

При психопатологическом обследовании особое внимание уделяется выяснению склонности заболевания к затяжному течению, резистентности к психофармакотерапии (в том числе во время предыдущих госпитализаций). Далее устанавливается наличие клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (инфекционный, аллергический, аутоиммунный, смешанный синдромы), сопутствующей соматической патологии, оценивается степень напряженности и адекватности неспецифических иммуногематологических адаптационных реакций организма, определяется возможность применения немедикаментозного воздействия. На этапе лабораторной диагностики выявляются звенья и глубина нарушений. В результате становится возможной разработка конкретных схем комплексной психофармакотерапии с включением адекватных иммуномодуляторов.

Психонейроиммунологические особенности невротических расстройств продемонстрированы нами с позиций клинико-динамического подхода на моделях посттравматических стрессовых расстройств, расстройств адаптации, а также на контингенте ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, обследованных в различные периоды после аварии, с преобладанием в структуре пограничных психических расстройств неврозоподобных состояний экзогенно-органического генеза или патохарактерологических образований с появлением интеллектуально-мнестических нарушений. Формирование неблагоприятного затяжного течения пограничных психических расстройств во многом определяется иммунными нарушениями: клиническими синдромами ВИН, лабораторно подтвержденными

ми иммунодефицитами. Комплексная психоиммунотерапия приводит к снижению напряженности адаптационных реакций организма. В монографии представлены разработанные нами дифференцированные программы иммунореабилитации пациентов с непсихотическими психическими расстройствами с использованием иммунотерапевтических и экстраиммунотерапевтических подходов. Предложенные программы учитывают степень иммунных нарушений, тяжесть психической дезадаптации, иммуностропную направленность применяемых средств и методов.



Рис. 17. Алгоритм оптимизации терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов

Психогенные механизмы играют роль триггера в возникновении психической дезадаптации, в дальнейшем, по мере ее прогрессирования, ведущее значение приобретают эндогенные и экзогенно-органические механизмы (Семке В.Я., 1999). Стратегия иммунореабилитационных мероприятий при пограничных нервно-психических расстройствах определяется различными механизмами иммуносупрессии и строится по двум направлениям – экстраиммунотерапии и собственно иммунотерапии. При неврозах и невротических реакциях ведущим фактором, определяющим психонейроиммунные взаимодействия, является психогенез. Динамика иммунологических параметров в этом случае носит адаптивный характер, что обеспечивает возможность реабилитации по саногенному типу с предпочтением методов экстраиммунотерапии. Напротив, при затяжном течении пограничных расстройств, осложненных соматической патологией, ведущим фактором является соматогенез. Наличие иммунопатологических нарушений и истощение компенсаторных механизмов требуют применения собственно иммунотерапии.

В результате многолетних биологических исследований шизофрении накоплены данные о вовлечении иммунных механизмов в патогенез заболевания с угнетением Т-клеточного и активацией гуморального звеньев иммунитета. Причинами нарушений нейроиммунной регуляции при шизофрении могут быть как изменения нейрохимических структур мозга, так и дисфункция иммунокомпетентных клеток, сопровождающаяся нарушением продукции цитокинов. Многие исследователи отмечают гиперсекрецию цитокинов, активирующих Т-хелперы 2-го типа (Th-2), что приводит к дисбалансу Th-1/Th-2 иммунного ответа. Фундаментальные данные о цитокинах как мессенджерах нейроиммунного взаимодействия позволяют с новых позиций рассмотреть весь накопленный к настоящему времени материал, создать интегральную психонейроиммунную модель шизофрении, в рамках которой изучение проблемы применения иммуоактивных препаратов для оптимизации нарушенного нейроиммунного взаимодействия является закономерным.

При длительном психофармакологическом лечении больных шизофренией возникают побочные эффекты и осложнения, нарастает устойчивость к психотропным препаратам. Эти негативные явления формируются на фоне дефицита и функциональных нарушений основных популяций иммунокомпетентных клеток, дисбаланса продукции ряда цитокинов. Продолжается поиск наиболее оптимальных

иммунокорригирующих средств, сочетающих в себе эффективность, отсутствие осложнений и побочных действий. По нашему мнению, этим требованиям в ряду многочисленных иммуноактивных препаратов в определенной мере отвечает тимоген.

Для оптимизации лечения больных шизофренией и преодоления резистентности к терапии в НИИПЗ СО РАМН разработаны различные комплексные программы с включением тимогена по разным схемам: внутримышечно или интраназально, на фоне психофармакотерапии или на фоне отмены психотропных средств. Негативное влияние нейролептиков на организм связано с их токсичностью и выражается в экстрапирамидных, соматовегетативных, токсико-аллергических эффектах. Для их преодоления нами разработаны и запатентованы способ сорбционной детоксикации с использованием энтеросорбента СУМС-1 и способ энтеросорбции в сочетании с тимогеном. Применение данных способов в терапии больных шизофренией оказывало позитивное влияние на иммунитет и клинко-биохимические показатели крови, а также повышало эффективность лечения и улучшало переносимость психофармакологических препаратов. Преодоление устойчивости к психофармакотерапии с редукцией психопатологической симптоматики наблюдается у 61–82% больных, получавших тимоген. Исчезновение или значительное уменьшение побочных проявлений нейролептической терапии (особенно токсико-аллергических и соматовегетативных) регистрируется у 80% пациентов, получавших энтеросорбент СУМС-1.

В патогенезе депрессии большую роль играют нарушения, связанные с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, последствиями которых могут быть иммунодепрессия и повышенная восприимчивость к иммуноопосредованным заболеваниям. В то же время депрессия не обязательно приводит к иммунодефициту и может сопровождаться иммуноактивацией с повышением уровня медиаторов воспаления и аутоиммунных реакций. Собственно иммунотерапия депрессии исторически связана с иммунотерапией шизофрении, поскольку попытки иммунокоррекции предпринимались в основном при эндогенных психотических формах аффективной патологии. Для коррекции вторичного иммунодефицитного состояния у пациентов с эндогенными депрессиями успешно применяются имунофан, полиоксидоний и другие иммуноактивные препараты. Наиболее современным и в то же время наиболее дискуссионным иммунологическим подходом к лечению депрессии является цито-

кинотерапия, основанием для которой, в частности, служит нарушение интерфероногенеза. С другой стороны, в современной литературе широко обсуждается феномен «цитокин-индуцированной депрессии», корреляции повышенного уровня биомаркеров воспаления (в частности, ИЛ-6) с депрессивными симптомами.

Оптимальной при депрессивных расстройствах является иммунотерапия препаратами тимуса и их синтетическими аналогами, высокая эффективность которых обусловлена их принадлежностью к классу нейроиммунных посредников. Предпочтительность использования тимогена обусловлена неинвазивным интраназальным способом его введения, считающимся оптимальным для нейропептидов. Биотрансформация тимогена, представляющего собой дипептид L-глутамил-L-триптофан, может привести к появлению двух активных фрагментов – нейромедиаторной глутаминовой кислоты и предшественника серотонина, чем могут объясняться психотропные свойства тимогена. В наших экспериментальных исследованиях на животных подтверждены психостимулирующий, антидепрессивный, ангиолитический эффекты этого препарата.

Положительный эффект традиционной психофармакотерапии при затяжной депрессии с преобладанием астенодепрессивной симптоматики едва превышал 27%, в то время как включение в терапию тимогена позволяло наблюдать благоприятный исход более чем в 47% случаев. Динамика лабораторных иммунологических показателей часто, хотя и не всегда соответствует клинической динамике. Наличие клинических признаков иммунной недостаточности (подверженность частым простудным заболеваниям, хроническое инфекционно-воспалительное заболевание в анамнезе) препятствует быстрым положительным сдвигам в иммунограмме и может снижать темп позитивной клинической динамики, что является основанием для повторного курса тимогенотерапии. В целом, по нашим данным, критериями включения в антидепрессивную терапию тимогена являются преобладание астенодепрессивной и депрессивно-ипохондрической симптоматики в структуре затяжной депрессии; наличие в анамнезе клинических признаков вторичной иммунной недостаточности, лабораторные подтверждения угнетения клеточного звена и стимуляции гуморальных факторов иммунитета.

Пациенты с психическими и поведенческими расстройствами часто получают одновременно несколько лекарственных средств, что приводит к увеличению риска токсических эффектов полипраг-

мазии. Отечественными исследователями был разработан и внедрен в медицинскую практику новый класс лекарственных препаратов на основе сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам. Применение СМД АТ к регуляторным белкам в клинике психических и поведенческих расстройств обусловлено широким спектром их фармакологической активности: анксиолитической, антиастенической, стресс-протективной, нейропротекторной, антидепрессивной, иммуномодулирующей. Препараты этого класса оказывают «щадящее», сбалансированное терапевтическое воздействие, позволяющее повысить чувствительность организма к психотропным препаратам, уменьшить количество назначаемых пациентам лекарственных средств, снизить их дозировки.

Особый интерес для психиатрии и наркологии представляют пропротен-100 и тенотен, созданные на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100. Этот белок участвует в базовых функциях нервных клеток, в регуляции секреции нейромедиаторов, в процессах обучения и памяти. Эффективность монотерапии препаратом «Пропротен-100» постабстинентного состояния при алкоголизме сопоставима с эффективностью традиционной медикаментозной терапии, а в ряде случаев и превышает ее. Нами показано, что позитивная терапевтическая динамика постабстинентного состояния коррелирует с повышением уровня сывороточных аутоантител к белку S-100.

Тенотен также содержит СМД антител к белку S-100. При монотерапии тревожных расстройств тенотен незначительно уступал диазепаму по скорости снижения уровня тревоги, оцениваемого по шкале Гамильтона, но практически не имел побочных эффектов. Хорошая переносимость и эффективность препарата, отсутствие седативного и миорелаксирующего действия свидетельствуют о возможности широкого применения тенотена в терапии пациентов с тревожными расстройствами.

Анар является препаратом, содержащим СМД антитела к морфину. Он применялся в комплексе терапии и в виде монотерапии для купирования опиийного абстинентного синдрома и лечения постабстинентного состояния. Наиболее выраженный эффект монотерапия анаром оказывала на этапе постабстинентного состояния и формирования терапевтической ремиссии. Нами выявлена сопряженность клинического эффекта монотерапии анаром с позитивной динамикой CD3⁺-, CD4⁺-, CD16⁺-лимфоцитов у больных наркоманией. Анализ клинико-иммунологических эффектов и обнаруженное *in vitro* акти-

вирующее действие анара и пропротена-100 на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов больных опиоидной наркоманией и алкоголизмом позволили сделать заключение, что терапевтический эффект препаратов, содержащих СМД антител к морфину и белку S-100, реализуется как через центральные механизмы регуляции, так и через систему иммунитета.

Для профилактики и лечения вирусных инфекций, вторичных иммунодефицитов различной этиологии широко применяется отечественный иммуномодулятор с противовирусной активностью анаферон и анаферон детский, содержащий СМД антител к ИФН- γ человека. Терапевтический эффект анаферона основан на модуляции активности эндогенных интерферонов и интерлейкинов. Нами впервые анаферон был использован в комплексной терапии больных шизофренией, часто характеризующихся нарушенной продукцией цитокинов.

Изучение клинко-иммунологической эффективности и безопасности анаферона при шизофрении проведено нами в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном параллельном клиническом исследовании.

Включение анаферона в комплексную терапию сопровождалось более благоприятной по сравнению с группой плацебо динамикой клинических показателей по шкалам CGI и AIMS, позитивной динамикой ряда иммунологических параметров (лимфоцитов, CD16⁺, CD20⁺-лимфоцитов), положительной корреляционной взаимосвязью между продукцией лимфоцитами больных гамма-интерферона и существенным улучшением симптоматики по шкале CGI. Не наблюдалось негативных эффектов включения анаферона в комплекс адекватной психофармакотерапии. Клинко-иммунологический эффект подтверждает участие сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в общих механизмах психонейроиммуномодуляции и позитивную роль анаферона в оптимизации нейроиммунного взаимодействия при шизофрении.

Наши результаты согласуются с данными литературы и свидетельствуют о патогенетической обоснованности применения в лечении больных с психическими и поведенческими расстройствами препаратов, содержащих СМД антител к эндогенным регуляторам. Препараты данного класса через механизмы психонейроиммуномодуляции способны оказывать сбалансированное терапевтическое действие и повышать эффективность терапии пациентов с пограничными, эндогенными и экзогенными психическими расстройствами, в

ряде случаев позволяют снизить количество и дозы психотропных препаратов, минимизировать их нежелательное побочное действие на организм пациентов.

Модуляция иммунных реакций организма возможна при воздействии на него нелекарственных факторов – физио-, рефлексотерапевтических. В НИИПЗ СО РАМН хороший клинко-иммунологический эффект получен при использовании ультрафиолетового и лазерного облучения крови для преодоления терапевтической резистентности при шизофрении, а миллиметрового электромагнитного излучения – для оптимизации лечения алкогольной зависимости. Перспективна психонейроиммунотуляция с помощью психотерапевтических процедур, различных техник релаксации. Особое внимание мы уделяем иммунокоррекции с помощью воздействия на сенсорные системы. При пограничных психических расстройствах нами изучены анксиолитические и иммуномодулирующие эффекты обонятельной стимуляции. При подключении аромарефлексотерапии и ароматерапии в сочетании с гипносуггестивной терапией к базисному психофармакологическому лечению наблюдаются благоприятные изменения в интралейкиновом спектре. Применение психоиммунокоррекции с помощью психотерапии и сенсорной стимуляции целесообразно на разных этапах терапии для предупреждения неблагоприятного течения психических расстройств непсихотического круга.

В целом в комплексе терапии психических расстройств нашли применение пептиды тимуса и костного мозга, их синтетические аналоги, интерфероны, интерлейкины, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы растительного и животного происхождения, синтетические иммуноактивные препараты, сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам, а также средства и методы, опосредованно сказывающиеся на иммунитете. Существенное влияние на психонейроиммунное взаимодействие оказывают немедикаментозные методы лечения (рефлексотерапевтические, психотерапевтические и сенсорные техники).

Использование разнообразных методов иммунокоррекции в комплексной терапии при психических расстройствах обосновано необходимостью коррекции иммунной недостаточности, повышения адаптационных возможностей организма и его чувствительности к психофармакологическим средствам, восстановления (оптимизации) нарушенного нейроиммунного взаимодействия как основного звена патогенеза этих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

Абабков В.А. Клинические основы психотерапии неврозов и других пограничных нервно-психических расстройств (в свете их патоморфоза) // Психотерапия: от теории к практике. – СПб., 1995. – С. 63–67.

Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1991. – 168 с.

Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Гонтова И.А. и др. Основы нейроиммунологии. – Новосибирск, 2004. – 263 с.

Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Функциональные резервы организма и теория адаптации // Вест. восстановительной медицины: Диагностика. Оздоровление. Реабилитация: орган Ассоциации специалистов восстановительной медицины / Российский центр восстанов. медицины и курортологии МЗ РФ. – 2004. – № 3. – С. 4–11.

Агафонов В.И., Бельская Н.В., Данилец М.Г. и др. Сверхмалые дозы антител к гистамину: влияние на продукцию аллергенспецифических антител // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2003. – Прил. 1. – С. 58–60.

Аксенов М.М., Семке В.Я., Ветлугина Т.П. и др. Клиническая динамика пограничных нервно-психических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 3. – С. 13–16.

Аксенов М.М., Семке В.Я., Ветлугина Т.П. и др. Онтогенетические, социально-психологические и превентивные аспекты изучения пограничных нервно-психических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 3 (29). – С. 12–16.

Александрова Н.В., Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Эпштейн О.И. Использование потенцированных препаратов при купировании алкогольного абстинентного синдрома и опийного абстинентного синдрома // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2003. – Прил. 1. – С. 82–85.

Александровский Ю.А. Пограничная психиатрия. – М.: Изд-во РЛС-МЕДИА, 2006. – 1280 с.

Александровский Ю.А., Мороз И.Н., Гурина О.И. и др. Клинико-иммунологическая характеристика больных с психогенной астенией и пути оптимизации лечения // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 6. – С. 341–344.

Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 250 с.

Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 3. – С. 21–27.

Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я. Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 29–37.

Арсененко Л.Д., Семке В.Я., Ветлугина Т.П. Психонейроиммунологические аспекты рецидивирующей герпетической инфекции // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1(48). – С. 103–108.

Арцимович Н.Г., Галушина Т.С., Корнев А.В. Нарушение нейрониммунного взаимодействия при синдроме хронической усталости и других дезадаптационных процессах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1997. – Вып. 3 (4). – С. 11–12.

Арцимович Н.Г., Настоящая Н.Н., Корнев А.В. и др. Подходы к диагностике и реабилитации больных с нейрониммуногормональными расстройствами // Int. J. Immunorehabilitation. – 1999. – № 11. – С. 58–62.

Афтанас Л.И. Эмоциональное пространство у человека: психофизиологический анализ. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2000. – 126 с.

Ашмарин И.П. Пути пролонгации действия нейропептидов // Вестник РАМН. – 1992. – Вып. 8. – С. 7–10.

Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Белопольская М.В. и др. Индукция аутоиммунитета к эндогенным нейрорегуляторам изатину и холецистокинину – путь к моделированию и коррекции депрессивного поведения // Нейрохимия. – 2006. – № 23. – С. 228–233.

Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. – М.: Ин-т биомед. хим. РАМН, 1996. – 469 с.

Бабаченко И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у детей в современных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2007. – 36 с.

Бабов К.Д., Павлова Е.С., Горчакова Г.А. Модулирующий эффект физических факторов при действии на иммунокомпетентные органы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1999. – № 1. – С. 41–44.

Балашов П.П., Степанов А.Д., Музыра А.Ю. Динамика состояния психического здоровья населения новых городов Севера Сибири // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2002. – № 4. – С. 34–38.

Березанцев А.Ю., Володина О.В. Тревожно-невротические расстройства у мужчин с ишемической болезнью сердца // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 4–9.

Бобкова А.Х. Сравнительное изучение анксиолитической активности гидроксизина и тенотена на амбулаторном стоматологическом приеме: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 130 с.

Бохан Н.А., Аболонин А.Ф., Крылов Е.Н. и др. Сравнительная эффективность препарата «Пропротен-100» при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2003. – Прил. 1. – С. 199–204.

Бохан Н.А., Воеводин И.В., Дугина Ю.Л. и др. Применение препарата Анапр при терапии постабстинентных расстройств опийной наркомании // Человек и лекарство: Тезисы докладов X Рос. нац. конгр. (Москва, 7–11 апреля 2003 г.). – М., 2003. – С. 126.

Бохан Н.А., Глазырина Н.И., Мандель А.И. Обзор современных методов исследований и реабилитации больных наркоманиями // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2000. – № 4. – С. 52–66.

Брусов О.С., Коляскина Г.И., Каледа В.Г. и др. Использование канонического корреляционного анализа для оценки силы связи между клиническими и биологическими показателями // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 11–19.

Брусов О.С., Фактор М.И., Злобина Г.П. и др. Серотониновая система тромбоцитов у больных шизофренией при лечении оланзапином: поиск серотонинергических предикторов терапевтической эффективности // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – Т. 105, № 3. – С. 27–34.

Бутома Б.Г. Нейроиммунные взаимодействия при аффективной патологии // Роль аффективных нарушений в развитии психической патологии. – СПб., 2006. – С. 80–88.

Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тенотен в терапии тревожных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2009. – Т. 148, № 8. – С. 91–93.

Василенко А.М. Нейроэндокриноиммунология боли и рефлексотерапия // Рефлексотерапия. – 2004. – № 1(8). – С. 6–18.

Васильева О.А., Логвинович Г.В., Никифорова О.А. и др. Использование иммуномодулятора тимогена в комплексном лечении больных шизофренией, резистентных к психофармакотерапии // Бюллетень Томского научного центра СО РАМН. – Томск, 1994. – Вып. 5. – С. 65–72.

Васильева О.А., Семке В.Я. Иммунный гомеостаз, популяции и риск развития нервно-психических расстройств // Современные проблемы клинической и экспериментальной иммунологии. – Томск, 1992. – Т. 1. – С. 15–19.

Верещагин Е.И., Верещагин И.П. Интенсивная терапия тяжелой и сочетанной черепно-мозговой травмы. – СПб., 2007. – 88 с.

Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1 (84). – С. 12–17.

Ветлугина Т.П., Балаших П.П., Никифорова О.А. и др. Иммунологическая недостаточность и психическое здоровье населения нового города Сибири // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 62–65.

Ветлугина Т.П., Бохан Н.А. Механизмы реализации терапевтического эффекта иммуномодулятора галавита при комплексной терапии алкоголизма // Наркология. – 2005. – № 10. – С. 40–44.

Ветлугина Т.П., Волкова Е.М., Семке В.Я., Бохан Н.А. Типы иммунного статуса у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленный период после аварии // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 54–56.

Ветлугина Т.П., Гусева Е.В. Влияние препарата пропротен на лимфоциты больных алкоголизмом в опытах *in vitro* // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Материалы межрегион. науч.-практ. конф. Сибири и Дальнего Востока (Красноярск, 2–3 сентября 2004 г.). – Красноярск, 2004. – С. 35–37.

Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Бохан Н.А. и др. Влияние препаратов Анар и Пропротен-100 на систему иммунитета больных опийной наркоманией и алкоголизмом // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии / Под ред. акад. РАМН В.Я. Семке. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. – Вып. 11. – С. 156–163.

Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Бохан Н.А. и др. Иммунологические эффекты препарата пропротен при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 41–45.

Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Корнетов Н.А. и др. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина (золофта) в динамике терапии депрессивных расстройств // Российский психиатрический журнал. – 1999. – № 5. – С. 35–39.

Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Невидимова Т.И. Клиническая иммунология в психиатрии и наркологии. – Томск: РАСКО, 2001. – 92 с.

Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Никифорова О.А. и др. Иммуномодулирующие эффекты кассадана в клинике невротических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2000. – № 2. – С. 82–85.

Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Семке А.В. и др. Динамика показателей крови и иммунитета у больных шизофренией в процессе лечения сероквелом (кветиапином) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2004. – № 4 (34). – С. 112–114.

Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Епанчинцева Е.М. Вторичная иммунная недостаточность как фактор риска затяжного течения посттравматических стрессовых расстройств // Материалы общерос. конф. «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)» (Москва, 28–30 октября 2008 г.). – М., 2008. – С. 361–362.

Возралик В.Г., Возралик М.В., Расторгуев Г.Г., Рунова А.А. Способ лечения тимусзависимых иммунодефицитных состояний методом пунктурной рефлексотерапии: Метод. рекомендации. – Горький, 1987. – 9 с.

Волкова Л.И., Потапова Г.В., Перевозчикова Т.В. и др. Характеристика показателей иммунитета больных синдромом хронической усталости до и после лечения препаратом UNA de GATO // Сибирский вестн. психиатрии и наркологии. – 1997. – Вып. 3 (4). – С. 48–49.

Воронина Т.А., Сергеева С.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Сравнительное изучение активности пропротена и пирацетама у крыс на модели экспериментальной болезни Альцгеймера // Нейроиммунология. – 2004. – Т. 2, № 2. – С. 21.

Ганев К.Г. Интегральная система оздоровления больных подростково- юношеского возраста с пароксизмальными состояниями // Неврологический вестник. – 2001. – Т. 33, вып. 1–2. – С. 66–69.

Гарганеева Н.П., Семке В.Я., Лебедева В.Ф. Расстройства невротического аффективного спектра в генезе артериальной гипертонии // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 13–18.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов н/Д: Ростов. ун-т, 1977. – 109 с.

Гаркави Л.Х., Татков О.В. Неспецифические адаптационные реакции у больных с сердечно-сосудистой патологией и остеохондрозом позвоночника на этапе санаторной реабилитации // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т. 324, № 4. – С. 36–42.

Гичев Ю.П. К вопросу о нормологии в связи с проблемой оценки адаптивных перестроек организма // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 5. – С. 82–87.

Говорин Н.В. Клинические закономерности и иммунобиологические механизмы формирования терапевтически резистентных состояний при непрерывнотекущей параноидной шизофрении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 38 с.

Говорин Н.В., Ступина О.П. Применение пептида вилочковой железы тималина в комплексной терапии больных шизофренией с терапевтической резистентностью // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1990. – Т. 90, № 3. – С. 100–103.

Голикова Е.В. Возможности реабилитации детей с бронхиальной астмой в условиях специализированного детского учреждения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2007. – 22 с.

Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 68–74.

Горобец Л.Н. Изменение массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях длительной терапии атипичными антипсихотиками // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 9. – С. 52–56.

Гофман А.Г., Пятницкая И.Н., Валентик Ю.В. и др. Препарат «Пропротен-100» в купировании алкогольного абстинентного синдрома. // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2003. – Прил. 1. – С. 86–90.

Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. – СПб.: Симпозиум, 2004. – 159 с.

Гринзайд М.И., Гринзайд Ю.М., Евсеева С.Н. и др. Иммуномодулирующие эффекты физических факторов: Пособие для врачей. – Пятигорск, 1996. – 52 с.

Давыдова Т.В., Фомина В.Г., Башарова Л.А., Феденко А.М. Подавление потребления алкоголя при интраназальном введении антител к серотонину у мышей C57B1/6 // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2005. – Т. 140, № 12. – С. 639–642.

Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». – Новосибирск: Наука, 2009. – 168 с.

Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. и др. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК) // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 1–8.

Дмитриева Н.В. Электрофизиологические механизмы развития адаптационных процессов // Физиология человека. – 2004. – Т. 30, № 3. – С. 35–44.

Дмитриева Т.Б., Василевский В.Г., Фастовцов Г.А. Транзиторные психотические состояния у комбатантов, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством (судебно-психиатрический аспект) // Российский психиатрический журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–41.

Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – 249 с.

Добродеева Л.К., Сулова Г.А. Аутоантитела у практически здоровых людей // Иммунология. – 1990. – № 2. – С. 52–55.

Добродеева Л.К., Сенькова Л.В., Лютфалиева Г.Т. и др. Содержание аутоантител у практически здоровых людей // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 99–107.

Дугина Ю.Л. Противоязвенные свойства сверхмалых доз антител к гистамину: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003. – 17 с.

Дума С.А., Шишкин С.В. Тенотен в лечении больных с умеренными когнитивными расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 4 (55). – С. 92–99.

Духина И.А. Особенности антистрессорного действия Тенотена (антитела к мозгоспецифическому белку S-100) в зависимости от типа эмоционально-стрессовой реакции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Старая Купавна, 2006. – 23 с.

Евсеев В.А., Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А. и др. Общность нейроиммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов // Вестник РАМН. – 2006. – № 7. – С. 38–43.

Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М.: Изд-во РАМН, 2007. – 148 с.

Епанчинцева Е.М., Семке В.Я. Клинико-динамическая оценка посттравматических стрессовых состояний // Медицина в Кузбассе. – 2004. – № 10. – С. 23–25.

Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и др. Немедикаментозная иммунокоррекция. – М.: Национальная академия микологии, 2002. – 264 с.

Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая зависимость (клиника и лечение постабстинентного состояния). – М.: Медпрактика-М, 2001. – 128 с.

Иванова С.А. Психонейроиммуномодуляция в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 44 с.

Иванова С.А., Новожеева Т.П., Ветлугина Т.П. и др. Влияние флуоксетина (фрамекса) на иммунную систему в динамике терапии тревожных и депрессивных расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1(27). – С. 112–114.

Иванова С.А., Семке А.В. Влияние терапии атипичным нейролептиком сероквелем на апоптоз клеток периферической крови и уровень дегидроэпиандростерона у больных резидуальной шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 48–55.

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Чейдо М.А. и др. Психоэмоциональное состояние как важный фактор, определяющий процесс нейроиммуномодуляции при фармакологических и стрессовых воздействиях // Патология психических расстройств. – Томск, 2006. – С. 242–250.

Идова Г.В., Давыдова С.М., Чейдо М.А. и др. Значимость исходного эмоционального состояния для нейроиммуномодуляции в условиях активации и блокады 5-HT_{1A}-рецепторов // Журнал высшей нервной деятельности. – 2005. – Т. 55, № 4. – С. 561–566.

Идова Г.В., Чейдо М.А., Жукова Е.Н. и др. Влияние агониста серотониновых рецепторов 1 – А типа 8 – ОН-ДПАТ на иммунный ответ // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2001. – Т. 132, № 10. – С. 432–434.

Идрисов К.А., Краснов В.Н. Состояние психического здоровья населения Чеченской Республики в условиях длительной чрезвычайной ситуации. Сообщение III: Сравнение трех этапов популяционного исследования – 2002, 2004, 2006 гг. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 18–22.

Карась И.Ю. Клинико-иммунологические закономерности развития пограничных нервно-психических расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1998. – 49 с.

Карвасарский Б.Д. Психотерапия. – М.: Медицина, 1985. – 303 с.

Кекелидзе З.И. Психологическая и психиатрическая помощь пострадавшим в чрезвычайных ситуациях // Защита прав жертв террористических актов и иных преступлений. – М., 2003. – С. 107–110.

Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупы у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 55 с.

Климов В.В., Кологривова Е.Н., Черевко Н.А., Денисов А.А. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб.-метод. пособие / Под ред. В.В. Климова. – Томск, 2006. – 178 с.

Клиническая иммунология и аллергология: В 3 т.: Пер. с нем. / Под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – 480 с.

Ковальчук Л.В., Пинегин Б.В. Современные проблемы вторичных (приобретенных) форм иммунной недостаточности // Russ. J. Imm. – 1999. – Vol. 4 (Suppl. 1). – С. 181–184.

Кожевников В.Н., Семке В.Я., Кожевникова Т.А. Клинико-психологические эффекты психотерапии невротических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 1(39). – С. 68–72.

Кожевникова Т.А., Семке В.Я., Кожевников В.Н., Ветлугина Т.П. Невротические и неврозоподобные расстройства (психонейроиммунные механизмы, принципы психотерапии). – Красноярск, 2010. – 368 с.

Кокорева С.П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Воронеж, 2008. – 30 с.

Коляскина Г.И., Секирина Т.П. Иммунологические исследования при шизофрении // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Иммунология. – 1990. – Т. 25. – С. 169–198.

Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В. и др. Влияние атипичных нейролептиков на иммунную систему больных шизофренией // Вестник РАМН. – 2007. – № 3. – С. 14–19.

Копанев В.А., Коваленко Л.Г. Использование циклической модели смены адаптационных состояний как метод оценки здоровья // Здоровье человека – XXI век. Первая межрегион. науч.-практ. конф. (Томск, 22–25 мая 2000 г.). – 2000. – С. 60–61.

Копанев В.А., Коваленко Л.Г., Герасимов Е.А. Использование оценок адаптационных реакций в качестве критериев вредного действия промышленных ядов // Комплексная оценка условий труда и охрана здоровья промышленных рабочих Сибири. – М., 1990. – С. 117–124.

Копанев В.А., Коваленко Л.Г., Степанов А.Д. Использование метода оценки адаптационных состояний в медицинской практике: Метод. пособие для врачей. – Новосибирск: Лира, 2005. – 50 с.

Коркина М.В., Елфимова Е.В., Марилов В.В. Пограничные нарушения при сахарном диабете // Журнал неврологии и психиатрии. – 1997. – Вып. 2. – С. 15–18.

Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 48 с.

Корнеев А.Н. Церебральная резистентность к окислительному стрессу у больных хронической ишемией мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 40 с.

Кочетков А.Г., Бирюкова О.В. Адаптационный процесс: общие закономерности, диагностика и коррекция величины воздействия // Нижегородский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 56–64.

Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания // Практикующий врач. – 2002. – № 2. – С. 30–32.

Краснов В.Н., Домашнева И.В., Матвиенко О.А. Применение иммуномодулятора тактивина при терапевтически резистентных аффективных и аффективно-бредовых состояниях // Социал. и клин. психиатрия. – 1992. – Вып. 1. – С. 118–119.

Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сениашвили Р.И. Нейроиммунопатология: Руководство. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.

Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий // Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 4–9.

Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. – М.: Медицинская книга, 2010. – 288 с.

Крылов Е.Н. Психотропная активность препарата «Пропротен-100» // Бюл. эксп. биол. мед. – 2003. – Прил. 1. – С. 97–101.

Куприянова И.Е. Клинико-патогенетические закономерности терапии невротических состояний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2002. – 43 с.

Куприянова И.Е., Дашиева Б.А. Тенотен в терапии преневротических расстройств // Клинико-биологические проблемы охраны психического здоровья материнства и детства: Материалы регион. науч.-практ. конф. – Томск, 2007. – С. 87–89.

Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Клиническая иммунология депрессий. – Харьков; Луганск, 2007. – 216 с.

Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Распространенность, клинические особенности и терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств в территориальной поликлинике // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2004. – № 4. – С. 56–59.

Лебедева В.Ф., Семке В.Я., Якутенок Л.П. Психические расстройства при соматических заболеваниях. – Томск: Иван Федоров, 2010. – 326 с.

Лобачева О.А. Способы иммунокоррекции в комплексной терапии больных шизофренией // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1(29). – С. 256–257.

Лобачева О.А. Сравнительное изучение влияния атипичных антипсихотиков на психонейроиммунотензию при шизофрении // Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 50–51.

Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Корнетова Е.Г., Горбачевич Л.А. Иммунотропные эффекты атипичных антипсихотиков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 41. – С. 145–146.

Лобачева О.А., Мальцева Ю.Л., Семке А.В. и др. Включение энтеросорбции в терапию и реабилитацию больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – Томск, 2003. – № 1(27). – С. 145–147.

Лобачева О.А., Найденова Н.Н., Ветлугина Т.П. Цитокины при шизофрении // Патогенез. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 59–60.

Лобачева О.А., Семке А.В. Иммунная реактивность и адаптационные реакции больных резидуальной шизофренией в процессе терапии сероквелом // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1(84). – С. 119–122.

Лозовой В.П., Шергин С.М. Структурно-функциональная организация иммунной системы. – Новосибирск: Наука, 1981. – 226 с.

Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. – М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. – 160 с.

Мартюшев-Поклад А.В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003 – 24 с.

Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейронная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 15–25.

Мастерова Е.И., Васильев В.Н., Невидимова Т.И., Медведев М.А. Особенности иммунологической реакции здоровых лиц на аудиовизуальную стимуляцию // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1999. – Т. 127, № 8. – С. 204–206.

Матафонова Е.В. Клинико-иммунологические особенности течения и терапии опиоидной наркомании: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 24 с.

Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коненков В.И. Профилактическая иммунология. – М.: Трида, 2004. – 447 с.

Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 71–81.

Мосолов С.Н. Клинико-нейрохимическая классификация современных антипсихотических препаратов // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 4. – С. 35–37.

- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 354 с.
- Мосолов С.Н., Рыбкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Соц. и клинич. психиатрия. – 2008. – № 3. – С. 75–90.
- Найденова Н.Н., Семке В.Я., Невидимова Т.И. и др. Интерферон и другие цитокины при основной нервно-психической патологии // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2001. – Прил. 1. – С. 85–87.
- Невидимова Т.И. Иммунофармакологические аспекты терапии нервно-психических заболеваний // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Иммунология. – М., 1991. – Т. 28. – С. 150–200.
- Невидимова Т.И. Немедикаментозные методы иммунотерапии // Справочник по иммунотерапии. – СПб.: Диалог, 2002. – С. 201–208.
- Невидимова Т.И. Психонейроиммунные взаимоотношения в терапии эндогенных психозов и реактивных депрессивных состояний (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1997. – 40 с.
- Невидимова Т.И., Семке В.Я., Найденова Н.Н. и др. Взаимодействие между сенсорными и иммунной системами в процессе релаксации // Бюл. экспер. биол. мед. – 2000. – Т. 128. – Прил. 1. – С. 44–46.
- Невидимова Т.И., Симуткин Г.Г., Коконова Д.Н. и др. Динамика иммунологических параметров и вкусовой чувствительности в процессе лечения рексетином при депрессивных расстройствах // Материалы XIII Российского нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2006. – С. 224.
- Невидимова Т.И., Суслов Н.А. Психотропные эффекты тимогена // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1995. – Вып. 2. – С. 199–200.
- Незнанов Н.Г., Карвасарский Б.Д. Клиническая психотерапия в общей врачебной практике. – СПб.: Питер, 2010. – 528 с.
- Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. Иммуотропные препараты и методы иммунотерапии // Справочник по иммунотерапии. – СПб.: Диалог, 2002. – С. 88–100.
- Никитина В.Б. Применение полиоксидония в терапии ликвидаторов аварии на ЧАЭС с непсихотическими психическими расстройствами // Вестник уральской медицинской академической науки: Тематический выпуск по иммунологии и аллергологии. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 261.
- Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. Оценка индивидуальных иммуограмм у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами при состоянии острого стресса // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1(58). – С. 9–12.
- Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. Мониторинг системы иммунитета ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Актуальные вопросы медицинской и социальной реабилитации граждан, подвергшихся воздействию радиации: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием (Томск, 21–22 февраля 2008 г.). – Томск, 2008. – С. 99–100.
- Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Епанчинцева Е.М. Вторичная иммунная недостаточность как фактор развития затяжного течения невротических, связанных со стрессом расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1(84). – С. 43–47.
- Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Епанчинцева Е.М. и др. Оценка адаптационных реакций при посттравматических стрессовых расстройствах // XIV съезд психиатров России (Москва, 15–18 ноября 2005 г.). – М., 2005. – С. 167–168.

Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Система иммунитета при разных формах психической дезадаптации // Аллергология и иммунология. – 2008. – № 3 (9). – С. 343.

Никифорова О.А. Состояние системы иммунитета у труднокурабельных больных шизофренией при комплексной психофармакотерапии с включением тимогена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1994. – 24 с.

Новиков Д.К. Медицинская иммунология: Уч. пособие. – Минск: Вышэйшая школа, 2005. – 301 с.

Новикова Н.С. Клинико-иммунологическая характеристика участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003. – 22 с.

Новикова Н.С., Алифирова В.М., Ветлугина Т.П., Ермолова С.В. Исследование влияния полиоксидония на некоторые компоненты иммунной системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими дисфункциями // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Материалы Всерос. конф. с международным участием / Под ред. акад. РАМН В.Я. Семке, проф. Т.П. Ветлугиной. – Томск: РАСКО, 2003. – С. 158–159.

Орадовская И.В., Пинегин Б.В. К методике проведения массовых иммунологических обследований определенных контингентов населения в условиях воздействия антропогенных факторов // Иммунология. – 1990. – № 2. – С. 70–72.

Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.

Панченко Л.Ф., Дудко Т.Н., Пирожков С.В. и др. Влияние иммуномодулятора «галавит» на показатели иммуноклеточного статуса и компоненты системы оксида азота у больных героиновой наркоманией // Наркология. – 2008. – № 5. – С. 38–46.

Патент (ru) № 2289137 С1. Способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией атипичным нейролептиком кветиапином (сероквелем) / Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В., Евсеев С.В. – Оpubл. 10.12.2006. Бюл. № 10.

Патент (ru) № 2304970 С2. Способ лечения постабстинентных состояний при алкоголизме / Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Ляшенко Г.П., Мандель А.И., Семке В.Я. – Оpubл. 27.08.2007. Бюл. № 24.

Патент (ru) № 2310202 С1. Способ прогнозирования течения посттравматических стрессовых расстройств / Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Семке В.Я., Епанчинцева Е.М., Якутенко Л.П. – Оpubл. 10.11.2007. Бюл. № 31.

Патент (ru) № 2320345 С1. Способ лечения больных герпетической экземой Капоши при формировании конверсионного расстройства / Арсененко Л.Д., Ветлугина Т.П., Семке В.Я., Жилова Л.Н. – Оpubл. 27.03.2008. Бюл. № 9.

Патент (ru) № 2327449 С1. Способ лечения офтальмогерпеса у больных с пролонгированными депрессивными расстройствами / Арсененко Л.Д., Ветлугина Т.П., Семке В.Я., Жилова Л.Н. – Оpubл. 27.06.2008. Бюл. № 18.

Патент (ru) № 2162326 С1. Средство, стимулирующее фагоцитоз / Иванова С.А., Семке В.Я., Куприянова И.Е., Епанчинцева Е.М. – Оpubл. 27.01.2001. Бюл. № 3.

Патент (ru) № 2164799 С1. Способ лечения больных шизофренией / Ветлугина Т.П., Никифорова О.А., Семке А.В., Якутенко Л.П., Мальцева Ю.Л. – Оpubл. 10.04.2001. Бюл. № 10.

Патент (ru) № 2177326 С2. Способ лечения терапевтически резистентных больных шизофренией / Никифорова О.А., Ветлугина Т.П., Перевезнюк А.Г., Семке А.В., Логвинович Г.В. – Оpubл. 27.12.2001. Бюл. № 36.

Патент (ru) № 2342063. Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов / Невидимова Т.И., Бохан Н.А., Коконова Д.Н. – Оpubл. 27.12.2008. Бюл. № 36.

Перевезнюк А.Г. Динамика клинических предпосылок социальной адаптации труднокурабельных больных шизофренией в процессе психофармакотерапии и иммунокоррекции тимогеном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1993. – 19 с.

Першин С.Б., Кончугова Т.В., Алексеева М.Н. Лазерная иммуномодуляция // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2004. – № 1. – С. 29–33.

Петров Н.А., Стукалова Л.А., Должиков В.И., Сергеева Л.И. Изменение иммунитета у больных с приступообразнопрогредиентной шизофренией и их коррекция левамизолом // Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний: Сб. науч. тр. / Ред. Г.И. Коляскина. – М., 1988. – С. 82–86.

Петров Р.В., Орадовская И.В. Клиническая долабораторная диагностика иммунологической недостаточности в системе массовых иммунологических обследований населения // Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований. – Москва; Ангарск, 1987. – С. 215–234.

Петров Р.В., Орадовская И.В. Возможные варианты типов иммунного статуса практически здорового взрослого населения // Экологические аспекты иммунопатологических состояний: Тезисы докладов Всесоюз. конф. – 1990. – Т. 1. – С. 1–2.

Петрюк П.Т. Основные современные принципы применения физиотерапии в психиатрии // Архив психіатрії. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 141–146.

Подойникова М.Н. Комплексная диагностика и терапия хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 42 с.

Поletaев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М.: МИА, 2008. – 208 с.

Положий Б.С., Васильева О.А., Иванова С.А. Клинико-иммунологические аспекты невротоз у женщин. – Томск, 1993. – 112 с.

Психонейроиммуномодуляция с помощью дисперсионно распыленных растительных веществ: Метод. рекомендации / Невидимова Т.И., Семке В.Я., Васильев В.Н. и др. – Томск, 2006. – 22 с.

Резник И.Б. Иммунодефицитные состояния генетической природы: новый взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 9. – С. 564–568.

Ромасенко Л.В., Недоступ А.В., Артюхова М.Г., Пархоменко И.М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С. 81–84.

Рудницкий В.А. Клинические особенности непсихотических психических расстройств у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз радиации // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5(56). – С. 95–99.

Рыбак В.А., Бушкова С.С. Применение цитофлавина в комплексном лечении мигрени // Лекарственный вестник. – 2006. – № 6. – С. 17–22.

Саввина Н.В. Механизм реализации сохранения и укрепления здоровья детей школьного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 48 с.

Савиных А.Б., Аксенов М.М., Швецов И.П. и др. Клинические и патогенетические аспекты изучения начальных форм пограничных расстройств в условиях сибирского Севера // Актуальные вопросы клинической диагностики, терапии и профилактики пограничных состояний: Тезисы докладов Всесоюз. симп. / Ред. В.Я. Семке. – Томск, 1987. – С. 137–139.

Савченко В.П. Обоснование и эффективность комплексной терапии больных непрерывно-прогредиентной шизофренией и затяжными инфекционными психозами с использованием иммунокорректоров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1984. – 21 с.

Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А. и др. Терапия пациентов с резидуальной шизофренией атипичным нейролептиком сероквелом // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 168–172.

Семке В.Я. К проблеме систематики пограничных состояний // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1987. – Вып. 11. – С. 1673–1679.

Семке В.Я. Клиническая персонология. – Томск, 2001. – 376 с.

Семке В.Я. Превентивная психиатрия. – Томск, 1999. – 403 с.

Семке В.Я. Психогении современного общества. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. – 408 с.

Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И. и др. Клиническая психонейроиммунология. – Томск: ООО «Изд-во «РАСКО», 2003. – 300 с.

Семке В.Я., Куприянова И.Е., Семке А.В. и др. Терапевтическая эффективность препарата Тенотен в амбулаторной психиатрической практике // Качество жизни. Медицина. – 2006. – № 1(12). – С. 3–6.

Семке В.Я., Семке А.В., Аксенов М.М. Здоровье личности и психотерапия: Руководство для врачей, психологов и педагогов. – Томск: Твердыня, 2002. – 620 с.

Сениаишвили Р.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – С. 5–8.

Сениаишвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // Int. J. Immunorehabilitation. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 5–11.

Сениаишвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // Int. J. Immunorehabilitation. – 1999. – № 11. – С. 5–12.

Сергеева С.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А., Эштитейн О.И. Антиагрессивная активность пропротена // Тезисы докладов XI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2004. – С. 832–833.

Сизякина А.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. – Ростов н/Д: Феникс, 2005. – 448 с.

Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 22. – С. 32–38.

Смирнов В.С., Малинин В.В., Кетлинский С.А. Терапия иммунодефицитных состояний пептидными биорегуляторами // Иммунодефицитные состояния / Ред. проф. В.С. Смирнов и проф. И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.

Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация мед. помощи) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – № 2. – С. 36–40.

Современные технологии психиатрического и наркологического сервиса / Под ред. В.Я. Семке. – Томск, 2001. – Т. 2. – 156 с.

Сорокина Н.С., Старостина М.В., Панкова Т.М., Береговой Н.А. Влияние антител к морфину на синаптическую пластичность гиппокампа // Материалы 13-го Международ. конгр. по приполярной медицине (Новосибирск, 12–16 июня, 2006 г.) / Под ред. акад. РАМН Л.Е. Панина. – Новосибирск: ООО «РИЦ», 2006. – С. 256–257.

Справочник по иммунотерапии для практического врача / Под ред. А.С. Симбирцева. – СПб.: Диалог, 2002. – 478 с.

- Труфакин В.А., Робинсон М.В. Иммуноморфология – вчера, сегодня, завтра // Вестник РАМН. – 1996. – № 6. – С. 38–42.
- Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Цитокины и биоритмы // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 477–486.
- Труфакин В.А., Афтанас Л.И., Морозова Н.Б. и др. Возможности современных технологий в психоиммунокоррекции невротических расстройств // Нейроиммунология. – 2003. – № 2. – С. 148.
- Улащик В.С. Иммуномодулирующее действие лечебных физических факторов // Медицинские новости. – 2006. – № 11. – С. 8–13.
- Узбеков М.Г. Эндотоксикоз как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 26–30.
- Учайкин В.Ф., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. и др. Анаферон детский отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью: Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов / Под ред. акад. РАМН В.Ф. Учайкина. – М., 2003. – 31 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. – 1996. – № 8. – С. 7–13.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 4. – С. 196–202.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14–17.
- Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. и др. Участие ГАМК-В-системы в механизмах действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2008. – Т. 145, № 5. – С. 552–554.
- Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. – М.: ИА «Норма», 1997. – 232 с.
- Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Сравнение эффективности и безопасности типичных и атипичных нейролептиков (по данным зарубежной литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 2(40). – С. 87–93.
- Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Сравнение эффективности и безопасности типичных и атипичных нейролептиков по данным зарубежной литературы с 2006 г. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 4(61). – С. 82–87.
- Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 259 с.
- Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жукова Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. – М.: Медицина, 2000. – 416 с.
- Чехонин В.П., Осолкова С.Н., Фастовцев Г.А. и др. Сравнительный количественный анализ про- и противовоспалительных цитокинов у больных параноидной шизофренией // XV съезд психиатров России: Материалы съезда (Москва, 9–12 ноября 2010 г.). – М., 2010. – С. 394.
- Чиркин В.В., Семенов В.Ф., Карандашов В.И. Вторичные иммунодефициты. – М.: Медицина, 1999. – 248 с.
- Чржановский В.К., Маркус Р.Н., Торбейнс А. и др. Эффективность продолжительной терапии арипипразолом пациентов с острым рецидивом шизофрении или хроническим, стабильным течением заболевания (открытое 52-недельное сравнение с оланзапином) // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 6. – С. 54–60.

Чурина Е.Г., Климов В.В. Функциональное состояние системы естественной цитотоксичности при синдроме хронической усталости и иммунной дисфункции // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 1997. – Вып. 3 (4). – С. 42–43.

Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биологические последствия злоупотребления этанолом. – СПб., 1998. – 292 с.

Шварков С.Б., Ширишова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S-100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС // Лечащий врач. – М., 2008. – № 8. – С. 83–85.

Шевченко Л.А., Евдокимов В.А. К вопросу об эффективности применения современного полимодального препарата Цитофлавин у лиц с прогрессирующими дисгемическими поражениями головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 29–34.

Шестаков С.В. Использование нуклеината натрия в терапии больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1979. – Вып. 5. – С. 623–627.

Шипаева Е.В., Коваленко Л.П., Хайдуков С.В. и др. Иммунокорректирующие свойства дипептида ГВ-115 // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2008. – Т. 145, № 5. – С. 548–551.

Ширинский В.С. Вторичные иммунодефициты – проблема диагностики и лечения. – Новосибирск, 1997. – 110 с.

Ширинский В.С. Характеристика и клиническое применение иммуностимулирующих препаратов: Метод. пособие для студентов и врачей. – Новосибирск, 1997. – 26 с.

Ширинский И.В., Ширинский В.С., Козлов В.А. Эффективность применения транквилизаторов и антиоксидантов у лиц с психонейроиммунными нарушениями // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1–2. – С. 81–90.

Штарк М.Б. Рациональные подходы к исследованию нейротропных средств в сверхмалых дозах. О структуре скрининга потенцированных («гомеопатизированных») лекарственных средств // Сверхмалые дозы психотропных средств: Материалы симпозиума VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2000. – С. 6–10.

Штарк М.Б., Береговой Н.А., Старостина М.В. и др. Базовые механизмы терапии психических расстройств сверхмалыми дозами к мозгоспецифическому белку S-100 (препарат пропротен-100) // Материалы XIII съезда психиатров России. – М., 2000. – С. 374.

Шуляк Ю.А., Иутин В.Г. Оценка эффективности применения препарата Пропротен-100 в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом с тревожно-депрессивными расстройствами // Клиническая наркология. – М., 2006. – № 6. – С. 42–45.

Шушпанова Т.В., Семке В.Я. Свойства бензодиазепиновых рецепторов центрального и периферического типов в различных структурах головного мозга при алкоголизме // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1999. – Т. 127. – Прил. 1. – С. 40–43.

Эпштейн О.И. Возможные механизмы действия потенцированных лекарственных средств и некоторые вопросы функционирования биосистем // Бюллетень СО РАМН. – 1999. – № 1. – С. 132–149.

Эпштейн О.И. Регуляторные возможности сверхмалых доз // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2002. – Прил. 4. – С. 8–14.

Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). – М.: Изд-во РАМН, 2008. – 336 с.

- Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 226 с.
- Юшков Б.Г. Система крови и адаптация организма к экстремальным ситуациям // Российские медицинские вести. – 2004. – Т. 9, № 3. – С. 72–73.
- Abdou A.M., Higashiguchi S., Horie K. et al. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans // Biofactors. – 2006. – № 26(3). – P. 201–208.
- Ackenchail M. За пределами дофаминергической системы: потенциальный вклад других нейромедиаторов в разработку антипсихотических средств // Медикография. Сер. Нейропсихофармакология. – 1998. – Т. 20, вып. 57. – № 2. – С. 21–26.
- Amsterdam J.D. Treatment-Resistant Mood Disorders. – Cambridge University Press, 2007. – 553 p.
- Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder // J. Psychiatry Neurosci. – 2009. – 34(1). – P. 4–20.
- Atkin K., Kendall F., Gould D. et al. The incidence of neutropenia and agranulocytosis in patients treated with clozapine in the UK and Ireland // Br. J. Psychiatry. – 1996. – Vol. 169. – P. 482–488.
- Baker G.H. Psychological factors and immunity // J. Psychosom. Res. – 1987. – Vol. 31(1). – P. 1–10.
- Baptista T.I., Sandia A. Lacruz et al. Insulin counter-regulatory factors, fibrinogen and C-reactive protein during olanzapine administration: effects of the antidiabetic metformin // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 22(2). – P. 69–76.
- Basta-Kaim A., Budziszewska B., Jag E.G. et al. Inhibitory effect of antipsychotic drugs on the Con A- and LPS-induced proliferative activity of mouse splenocytes: a possible mechanism of action // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57(2). – P. 247–264.
- Beckwith A. R. The precipitation of mania by citalopram in a patient with interferon-induced depression // Psychosomatics. – 2008. – № 49(4). – P. 362–363.
- Capuron L., Miller A., Irwin M.R. Psychoneuroimmunology of depressive disorder: mechanisms and clinical implications // Psychoneuroimmunology. – 2007. – Vol. 1. – P. 509–527.
- Cazzullo C.L., Trabattoni D., Saresella M. et al. Research on psychoimmunology // World J. Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 4(3). – P. 119–123.
- Chrzanowski W.K., Marcus R.N., Torbeyns A. et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine // Psychopharmacology (Berl). – 2006. – Vol. 189. – P. 259–266.
- Crow T.J. The viral theory of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 1988. – Vol. 153. – P. 564–566.
- Curr B., Rannou-Dubas K., Dubas F., Garre J.B. Acute delirium, delusion, and depression during IFN-beta-1a therapy for multiple sclerosis: a case report // Clin. Neuropharmacol. – 2003. – № 26(1). – P. 5–7.
- DeLisi L.E., Kingn A.K., Targum S. Serum immunoglobulin concentrations in patients admitted to an acute psychiatric inpatient service // Brit. J. Psychiatry. – 1984. – Vol. 145. – P. 661–664.
- Franklin C.L., Zimmerman M. Posttraumatic stress disorder and major depressive disorder: investigating the role of overlapping symptoms in diagnostic comorbidity // J. Nerv. Ment. Dis. – 2001. – № 189(8). – P. 548–551.

Frick L.R., Rapanelli M., Cremaschi G.A., Genaro A.M. Fluoxetine directly counteracts the adverse effects of chronic stress on T cell immunity by compensatory and specific mechanisms // *Brain Behav. Immun.* – 2009. – № 23(1). – P. 36–40.

Gaebel W., Riesbeck M., Janssen B. et al. Atypical and typical neuroleptics in acute schizophrenia and related delusional disorders // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 253. – P. 175–184.

Geddes J., Freemantle N., Herrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1371–1376.

Giedt J.F. Guided Imagery: A Psychoneuroimmunological Intervention in Holistic Nursing Practice // *J. Holist. Nurs.* – 1997. – № 15. – P. 112–127.

Giles-Komar J., Knight D.M., Heavner G., Scallan D. Anti-TNF antibodies, compositions, methods and uses for treatment of depression and related conditions. – 2009. – USPTO Application 20090081234.

Goeb J.L., Cailleau A., Laine P. et al. Acute delirium, delusion, and depression during IFN-beta-1a therapy for multiple sclerosis: a case report // *Clin. Neuropharmacol.* – 2003. – № 26(1). – P. 5–7.

Hoffman R.S., Decker M.W., Basso A.M., Rueter L.E. Method of treating depression using a TNF-alpha antibody. – 2007. – USPTO Application 20070041905.

Ivanova S.A., Vetlugina T.P., Bokhan N.A. et al. Influence of anar on homeostatic systems of patients with opioids abuse in the process of the therapy // WPA International Congress «Treatments in Psychiatry:an update». – J. World Psychiatry. – 2004. –Vol. 3, Suppl. 1. – P. 309.

Iverson S., Zahid N., Utrecht J.P. Predicting drug-induced agranulocytosis: characterizing neutrophil-generated metabolites of a model compound, DMP 406, and assessing the relevance of an in vitro apoptosis assay for identifying drugs that may cause agranulocytosis // *Chem. Biol. Interact.* – 2002. – Vol. 142 (1–2). – P. 175–199.

Kalyoncu O.A., Tan D., Mirsal H. et al. Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon-alpha treatment for hepatitis C in a polydrug abuser // *J. Psychopharmacol.* – 2005. – № 19(1). – P. 102–105.

Kaschka W.P. Biologische Hypothesen und Theorien zur Aetiopathogenese der Schizophrenie // *Nervenheilkunde.* – 1985. – № 4. – S. 260–264.

Kaschka W.P. How are psychological processes, the neuroendocrine system and immune system integrated? // *Z. Klin. Psychol. Psychiatr. Psychother.* – 1996. – № 44(3). – P. 280–289.

Kawashima S., Kikuyama H., Tsutsumi A. et al. Expression of the inflammatory cytokine mRNA in patients with schizophrenia treated with quetiapine // *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol.19, Suppl. 3. – P. S539.

Kim Y.K., Myint A.M., Lee B.H. et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 28, № 7. – P. 1129–1134.

Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.M. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. 55–68.

Komori T., Matsumoto T., Motomura E., Shiroyama T. Effects of lemon and valerian inhalation on autonomic nerve activity in depressed and healthy subjects // *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 19, Suppl. 3. – P. 475.

Kraus M.R., Schafer A., Schottker K. et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Gut*. – 2008. – № 57(4). – P. 531–536.

Kronfol Z. Cytokine regulation in Major Depression // *Cytokines and mental health*. – 2003. – Vol. 1. – 421 p.

Kronfol Z., Remick D.G. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Review // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157(5). – P. 683–694.

Kubera M., Basta-Kaim A., Budziszewska B. et al. Effect of amantadine and imipramine on immunological parameters of rats subjected to a forced swimming test // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – P. 297–305.

Lambert M., Bergin A., Garfield S. The effectiveness of psychotherapy // *Handbook of psychotherapy and behavior change*. – 4th ed. – N.Y.: Wiley, 1994. – P. 143–189.

Leonard B.E. The immune system, depression and the action of antidepressants // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 25(4). – P. 767–780.

Lieberman L.A., Higgins D.E. A small-molecule screen identifies the antipsychotic drug pimozide as an inhibitor of *Listeria monocytogenes* infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – № 53(2). – P. 756–764.

Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Semke A.V. The immunomodulatory effects of atypical neuroleptics quetiapine and amisulpride in the dynamics of 6-week treatment // *J. European College of Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Suppl. 3. – P. S560.

Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Semke A.V., Kornetova E.G. Immunotropic effects of atypical neuroleptics olanzapine and amisulpride // *J. European College of Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Suppl. 4. – Vol. 18. – P. S454.

Loeffler S., Fehsel K., Henning U. et al. Increased apoptosis of neutrophils in a case of clozapine-induced agranulocytosis – a case report // *Pharmacopsychiatry*. – 2003. – Vol. 36 (1). – P. 37–41.

Loeffler S., Fehsel K., Henning U., Klimke A. Inhibition of p38-mitogen-activated protein kinase may protect from clozapine-induced agranulocytosis // *World J. Biol. Psychiat.* – 2004. – Vol. 5 (1). – P. 54–55.

Maddock C., Pariente C.M. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease // *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* – 2001. – Jul-Sep. – Vol. 10(3). – P. 153–162.

Maes M., Scharpe S., Meltzer H.Y. et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression // *Psychiatry Res.* – 1993. – № 49(1). – P. 11–27.

Maino K., Gruber R., Riedel M. et al. T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment // *Psychiatry Res.* – 2007. – Vol. 152, № 2–3. – P. 173–180.

McEwen B.S. The neurobiology and neuroendocrinology of stress. Implications for post-traumatic stress disorder from a basic science perspective // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2002. – № 25(2). – P. 469–494.

McGrady A., Conran P., Dickey D. et al. The effects of biofeedback-assisted relaxation on cell-mediated immunity, cortisol, and white blood cell count in healthy adult subjects // *J. Behav. Med.* – 1992. – № 15(4). – P. 343–354.

Miller A.H. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 1998. – Vol. 21(2). – P. 443–463.

Miller A.H., Raison C.L. Immune System Contributions to the Pathophysiology of Depression // *Focus*. – 2008. – № 6. – P. 36–45.

Montejo A.L. Физическое здоровье больных шизофренией: роль пролактина: Реферат // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. – 2009. – № 4. – С. 68–74.

Muller N., Riedel M., Gruber R. et al. The immune system and schizophrenia. An integrative view // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 917. – P. 456–467.

Muller N., Riedel M., Ackenheil M., Schwarz M.J. The role of immune function in schizophrenia: an overview // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 1999. – Vol. 249, Suppl. 4. – P. 62–68.

Muller N., Schwarz M.J., Dehning S. et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine // Mol Psychiatry. – 2006. – № 11(7). – P. 680–684.

Muller N., Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission // Neurotox. Res. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 131–148.

Na K.S., Kim Y.K. Monocytic, Th1 and Th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia // Neuropsychobiology. – 2007. – Vol. 56, № 2–3. – P. 55–63.

Nawa H., Takei N. Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: implication of specific cytokines // Neurosci. Res. – 2006. – Vol. 56 (1). – P. 2–13.

Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Epanchinceva E.M., Semke V.Y. System of immunity in posttraumatic stress disorders // European Psychiatry: 15th AEP Congress Madrid (17–21 March 2007). – Association of Psychiatrists. – Abstract book. – P. 223.

Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Epanchintseva E.M. Secondary immune deficiency as a risk factor for development of prolonged course of posttraumatic stress disorders // J. of Czech and Slovak psychiatry. – 2008. – Abstracts XIV World Congress of Psychiatry (20–25 September 2008). – Prague: Czech Republik, 2008. – Suppl. 2, vol. 104. – P. S738.

Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression // Brain Behav. Immun. – 2007. – № 21(1). – P. 9–19.

Pace T.W., Negi L.T., Sivilli T.I. et al. Innate immune, neuroendocrine and behavioral responses to psychosocial stress do not predict subsequent compassion meditation practice time // Psychoneuroendocrinology. – 2010. – № 35(2). – P. 310–315.

Pae C.U. Potential role of lymphotoxin-alpha (tumor necrosis factor-beta) in the development of schizophrenia // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol. 68(6). – P. 1359–1362.

Pae C.U., Yoon C.H., Kim T.S. et al. Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines // Int. Immunopharmacol. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 666–671.

Pandey R.S., Gupta A.K., Chaturvedi V.C. Autoimmune model of schizophrenia with special reference to antibrain antibodies // Biol. Psychiat. – 1981. – Vol. 18. – P. 1123–1136.

Perlis R.H., Baker R.W., Zarate, Jr., C.A. et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 1747–1753.

Picardi A., Tarolla E., Tarsitani L., Biondi M. Links between immunity and conditions leading to psychotherapy // Riv. Psichiatr. – 2009. – № 44(3). – P. 149–163.

Pichini S., Farre M., Abanades S. et al. Immunomodulating properties of gamma-hydroxybutyrate (GHB), flunitrazepam and ethanol in club drugs users // Addict Biol. – 2010. – № 15(3). – P. 336–345.

Ploppa A., Ayers D.M., Johannes T. et al. The inhibition of human neutrophil phagocytosis and oxidative burst by tricyclic antidepressants // *Anesth. Analg.* – 2008. – № 107(4). – P. 1229–1235.

Psychiatry and Biological Factors / Ed. Kurstak E. – New York; London: Plenum Medical Book Company, 1991. – 311 p.

Qing H., Xu H., Wei Z. et al. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺-induced apoptosis // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 17(8). – P. 1563–1570.

Raison C.L., Miller A.H. The neuroimmunology of stress and depression // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* – 2001, Oct. – Vol. 6(4). – P. 277–294.

Rudolf S., Peters M., Rothermund M. et al. The influence of typical and atypical neuroleptic drugs in the production of interleukin-2 and interferon- γ in vitro // *Neuropsychobiology.* – 2002. – № 46. – P. 180–185.

Sartorius N. The use of public health approaches in mental health programmes // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Suppl. 3. – P. 1–5.

Schaefer M., Mauss S. Hepatitis C treatment in patients with drug addiction: clinical management of interferon-alpha-associated psychiatric side effects. Review // *Curr. Drug Abuse Rev.* – 2008. – № 1(2). – P. 177–187.

Schaefer M., Schmidt F., Grunze H. et al. Interferon alpha-associated agranulocytosis during clozapine treatment // *Nervenarzt.* – 2001. – № 72(11). – P. 872–875.

Schwarz M.J., Muller N., Riedel M., Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms // *Med. Hypotheses.* – 2001. – Vol. 56, № 4. – P. 483–486.

Segerstrom S.C., Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry // *Psychol. Bull.* – 2004. – № 130(4). – P. 601–630.

Septon S.E., Dhabhar F.S., Keuroghlian A.S. et al. Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer // *Brain Behav. Immun.* – 2009. – № 23(8). – P. 1148–1155.

Shoenfeld Y. To smell autoimmunity: anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system // *J. Autoimmun.* – 2007. – № 28. – P. 165–169.

Smith S.M., O'Keane V., Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication // *Br. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 181. – P. 49–55.

Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 317–326.

Strauman T.J., Woods T.E., Schneider K.L. et al. Self-regulatory cognition and immune reactivity: idiographic success and failure feedback effects on the natural killer cell // *Brain Behav. Immun.* – 2004. – № 18(6). – P. 544–554.

Strous R.D., Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model update and revisited // *J. Autoimmun.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 71–80.

Sugino H., Futamura T., Mitsumoto Y. et al. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2009. – № 33(2). – P. 303–307.

Taler M., Bar M., Korob I. et al. Evidence for an inhibitory immunomodulatory effect of selected antidepressants on rat splenocytes: possible relevance to depression and hyperactive-immune disorders // *Int. Immunopharmacol.* – 2008. – № 8(4). – P. 526–533.

Urakubo A., Jarskog L.F., Lieberman J.A., Gilmore J.H. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 47, № 1. – P. 27–36.

Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Bokhan N.A. et al. Dynamics of level of the antibodies to brain-specific protein s-100 in the process of the therapy of patients with alcoholism with propoten // WPA International Congress «Treatments in Psychiatry: an update»: J. World Psychiatry. – 2004. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 308.

Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Semke A.V., Frolov V.N. Psychoneuroimmunomodulating effect of atypical neuroleptics // Abstracts 9th World Congress of Biological Psychiatry (28 June – 2 July 2009). – Paris, France, 2009. – P. 376.

Vignau J., Karila L., Costisella O., Canva V. Hepatitis C, interferon α and depression: main physiopathologic hypothesis // Encephale. – 2005. – № 31(3). – P. 349–357.

Volavka J., Czobor P., Cooper T.B. et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – P. 57–61.

Wei Z., Bai O., Richardson J.S. et al. Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide // J. Neurosci. Res. – 2003. – Vol. 73(3). – P. 364–368.

Williams D.P., Pirmohamed M., Naisbitt D.J. et al. Induction of metabolism-dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine // Mol. Pharmacol. – 2000. – Vol. 58(1). – P. 207–216.

Yang J., Si T., Ling Y. et al. Association study between interleukin-1beta gene (IL-1beta) and schizophrenia // Life Sci. – 2003. – Vol. 72, № 26. – P. 3017–3021.

Yehuda R., Bryant R., Marmar C., Zohar J. Pathological responses to terrorism // Neuropsychopharmacology. – 2005. – № 30(10). – P. 1793–1805.

Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Shen Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics // Neuropsychopharmacology. – 2005. – Vol. 30(8). – P. 1532–1538.

Zorilla E., Luborsky L., McKay J. et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review // Brain Behav. Immun. – 2001. – № 15. – P. 199–226.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AAC	–	алкогольный абстинентный синдром
АлАТ	–	аланин-аминотрансфераза
АсАТ	–	аспартат-аминотрансфераза
ATS-100	–	антитела к белку S-100
БД	–	бензодиазепины
ВИД	–	вторичный иммунодефицит
ВИН	–	вторичная иммунная недостаточность
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
ГЗТ	–	гиперчувствительность замедленного типа
ЕК, НК (NK)	–	естественные (натуральные) киллеры
ИД	–	иммунодефицит
ИКК	–	иммунокомпетентные клетки
ИЛ (IL)	–	интерлейкин
ИФН (IFN)	–	интерферон
МАО	–	моноаминооксидаза
НСТ-тест	–	реакция восстановления нитросинего тетразолия
ОАС	–	опийный абстинентный синдром
ПАС	–	психоадаптационный синдром
ПДАС	–	психодезадаптационное состояние
ППР	–	пограничные психические расстройства
ПТСР	–	посттравматическое стрессовое расстройство
РБТЛ	–	реакция бласттрансформации лимфоцитов
СИОЗС	–	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СМД АТ	–	сверхмалые дозы антител
СХУ	–	синдром хронической усталости
ТЗ	–	трийодтиронин
Т4	–	тироксин
ТАД	–	трициклические антидепрессанты
ТТГ	–	тиреотропный гормон
ФНО (TNF)	–	фактор некроза опухолей
ФГА	–	фитогемагглютинин
ЦИК	–	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	–	центральная нервная система
AIMS	–	шкала патологических непроизвольных движений
CD	–	кластеры дифференцировки лимфоцитов
CGI	–	шкала общего клинического впечатления
IgM, IgG, IgA	–	иммуноглобулины классов М, G, А

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ	7
1.1. Иммунореабилитация и виды иммунотерапии	7
1.2. Основные иммуноактивные препараты	9
1.3. Иммуностропные свойства психофармакологических препаратов	17
1.4. Проблема вторичной иммунной недостаточности при психических расстройствах	36
1.5. Оценка состояния системы иммунитета с позиций развития неспецифических адаптационных реакций организма	43
Глава 2. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ	48
2.1. Интеграция нервной и иммунной систем	48
2.2. Иммунореабилитация при непсихотических психических расстройствах	52
2.3. Методы иммунокоррекции при шизофрении	75
2.4. Иммунологические подходы к оптимизации терапии депрессивных расстройств	86
Глава 3. СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ АНТИТЕЛ К ЭНДОГЕННЫМ РЕГУЛЯТОРАМ В ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ	95
3.1. Препараты на основе сверхмалых доз антител в терапии пограничных состояний и аддитивных расстройств	96
3.2. Возможность применения сверхмалых доз антител в комплексной терапии больных шизофренией	109
Глава 4. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПСИХОНЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИЯ	113
4.1. Методы немедикаментозной иммунокоррекции	113
4.2. Немедикаментозная иммуномодуляция в психиатрии	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ЛИТЕРАТУРА	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	168

CONTENTS

INTRODUCTION	5
Chapter 1. PRINCIPLES AND METHODS OF IMMUNOCORRECTION	7
1.1. Immunorehabilitation and kinds of immunotherapy	7
1.2. Basic immunoactive preparations	9
1.3. Immunotropic properties of psychopharmacological preparations	17
1.4. Problem of secondary immune deficiency in mental disorders	36
1.5. Estimation of immune system state from viewpoints of development of non-specific adaptive reactions of the organism	43
Chapter 2. IMMUNOBIOLOGICAL BASES OF THERAPY OF MENTAL DISORDERS	48
2.1. Integration of nervous and immune systems	48
2.2. Immunorehabilitation in non-psychotic mental disorders	52
2.3. Methods of immunocorrection in schizophrenia	75
2.4. Immunological approaches to optimization of therapy of depressive disorders	86
Chapter 3. ULTRALOW DOSES OF ANTIBODIES TO ENDOGENOUS REGULATORS IN THERAPY OF MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS	95
3.1. Preparations based on ultralow doses of antibodies in therapy of borderline states and addictive disorders	96
3.2. Possibility of application of ultralow doses of antibodies in complex therapy of schizophrenic patients	109
Chapter 4. NON-MEDICATION PSYCHONEUROIMMUNOMODULATION	113
4.1. Methods of non-medication immunocorrection	113
4.2. Non-medication immunomodulation in psychiatry	131
CONCLUSION	138
REFERENCES	148
ABBREVIATION LIST	168

Научное издание

ВЕТЛУГИНА Тамара Парфеновна,
НЕВИДИМОВА Татьяна Ивановна,
ЛОБАЧЕВА Ольга Анатольевна,
НИКИТИНА Валентина Борисовна

ТЕХНОЛОГИЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

Редактор *Е.В. Лукина*
Подготовка оригинал-макета *Ю.А. Сидоренко*

Подписано в печать 14.12.2010 г. Формат 60×84¹/₁₆.

Печ. л. 10,7; усл. печ. л. 10,8; уч.-изд. л. 9,8.

Тираж 500. Заказ 122.

ОАО «Издательство ТГУ», 634029, г. Томск, ул. Никитина, 4
ООО «Издательство “Иван Фёдоров”», 634026, г. Томск, ул. Р. Люксембург, 115, стр. 1

