

КЛІНІЧНА ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.22: 612.035:559.9.018

Г. М. Кожина*, І. Ф. Терьошина, К. О. Зеленська

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ З ПРОЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ ПРИ ПАРАНОЇДНІЙ ШИЗОФРЕНІЇ

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Актуальність. За даними ВООЗ, на шизофренію страждають 45 млн осіб в усьому світі, при цьому щорічно реєструється 4,5 млн нових випадків. Захворюваність на шизофренію має неухильну тенденцію до постійного зростання, а також характеризується формуванням у таких хворих резистентних форм. Питання детального вивчення патогенезу параноїдної шизофренії з метою розробки ефективних схем лікування є досить актуальним завданням. Останні дослідження показали істотний вплив нейроімунних механізмів в патогенезі шизофренії, зокрема, рівня цитокінів при даному захворюванні.

Мета – вивчити концентрації цитокінів з прозапальною активністю (IL-1 β , TNF α) та цитокінів з протизапальними властивостями (IL-4, IL-10) у осіб з різними типами перебігу параноїдної шизофренії.

Матеріали та методи. З дотриманням принципів біоетики і деонтології було проведено клініко-психопатологічне та імунологічне обстеження 98 хворих на параноїдну шизофренію у віці 31,5 \pm 8,5 років (від 21 до 60 років) обох статей (55 (56,1 %) жінок та 43 (43,9 %) чоловіки).

Результати. У 30 (30,6 %) хворих була діагностована параноїдна шизофренія (F20.00), у 34 (34,7 %) хворих – (F20.01), у 34 (34,7 %) хворих – (F20.02). У ході імунологічного дослідження було встановлено підвищення концентрації в сироватці крові рівня всіх цитокінів, що вивчалися, особливо прозапальних.

Висновки. Максимальні зрушення вивчених прозапальних і протизапальних цитокінів спостерігалися при безперервно-прогресивному перебігу параноїдного процесу, а мінімальні зміни – при епізодичному перебігу зі стабільним дефектом, що робить патогенетично обґрунтованою та доцільною подальшу розробку нових методів імунокорегуючої терапії в комплексному лікуванні параноїдної шизофренії.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, цитокіни, патогенез.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

А. Н. Кожина*, И. Ф. Терешина, К. А. Зеленская

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Актуальность. По данным ВОЗ, шизофренией страдают 45 млн человек во всем мире, при этом ежегодно регистрируется 4,5 млн новых случаев. Заболеваемость шизофренией имеет неуклонную тенденцию к постоянному росту, а также характеризуется формированием у таких больных резистентных форм. Вопрос детального изучения патогенеза параноидной шизофрении с целью разработки эффективных схем лечения является весьма актуальной задачей. Последние исследования показали существенное влияние нейроиммунных механизмов в патогенезе шизофрении, в частности, уровня цитокинов при данном заболевании.

Цель – изучить концентрации цитокинов с провоспалительной активностью (IL-1 β , TNF α) и цитокинов с противовоспалительными свойствами (IL-4, IL-10) у лиц с различными типами течения параноидной шизофрении.

Материалы и методы. С соблюдением принципов биоэтики и деонтологии было проведено клинико-психопатологическое и иммунологическое обследование 98 больных параноидной шизофренией в возрасте 31,5 \pm 8,5 лет (от 21 до 60 лет) обоюбого пола (55 (56,1 %) женщин и 43 (43,9 %) мужчины).

Результаты. У 30 (30,6 %) больных была диагностирована параноидная шизофрения (F20.00), у 34 (34,7 %) больных – (F20.01), у 34 (34,7 %) больных – (F20.02). В ходе иммунологического исследования было установлено повышение концентрации в сыворотке крови уровня всех изучаемых цитокинов, особенно провоспалительных.

Выводы. Максимальные сдвиги изученных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов наблюдались при непрерывно-прогрессивном течении параноидного процесса, а минимальные изменения – при эпизодическом течении со стабильным дефектом, что делает патогенетически обоснованной и целесообразной дальнейшую разработку новых методов иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении параноидной шизофрении.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, цитокины, патогенез.

CHANGES IN THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-1 β , TNF α) AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES (IL-4, IL-10) IN DIFFERENT TYPES OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

H. M. Kozhyna*, I. F. Tereshina, K. O. Zelenska

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. According to WHO, 45 million people worldwide suffer from schizophrenia. 4.5 million new cases are registered annually. The incidence of schizophrenia has a steady tendency to constant growth, and is also characterized by the formation of resistant forms. The question of a detailed study of the pathogenesis of paranoid schizophrenia in order to develop effective treatment regimens is a very urgent task. Recent studies have shown a significant effect of neuroimmune mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia, in particular, the level of cytokines in this disease.

Objective – to study the concentrations of cytokines with proinflammatory activity (IL-1 β , TNF α) and cytokines with anti-inflammatory properties (IL-4, IL-10) in individuals with different types of paranoid schizophrenia.

Materials and methods. Following the principles of bioethics and deontology, we conducted a clinical-psychopathological and immunological examination of 98 paranoid schizophrenic patients aged 31.5 \pm 8.5 years (from 21 to 60 years) of both sexes (55 (56.1 %) women and 43 (43.9 %) men).

Results. 30 (30.6 %) patients were diagnosed with paranoid schizophrenia (F20.00), 34 (34.7 %) patients (F20.01), 34 (34.7 %) patients (F20.02). During the immunological study, an increase in the serum concentration level of all studied cytokines, especially proinflammatory, was established.

Conclusions. The maximum shifts of the studied proinflammatory and anti-inflammatory cytokines were observed in patients with continuously progressive type of schizophrenia. Minimal changes were observed during the episodic course of schizophrenia with a stable defect. The revealed patterns make pathogenetically substantiated and expedient the further development of new methods of immunocorrective therapy in the complex treatment of paranoid schizophrenia.

Keywords: paranoid schizophrenia, cytokines, pathogenesis.

For citation: Kozhyna H. M., Tereshina I. F., Zelenska K. O. Changes in the level of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in different types of paranoid schizophrenia. *Arkhiv Psykhiiatrii*. 2018, 24(4): 193–196. (In Ukr.)

*Corresponding Author (Автор, відповідальний за листування): amkozhyyna888@gmail.com

Received / Поступила: 29.10.2018

Accepted / Прийнята до друку: 26.11.2018

Актуальність. За даними ВООЗ, на шизофренію хворіють 45 млн осіб в усьому світі, при цьому щороку реєструється 4,5 млн нових випадків. Шизофренія посідає одне з провідних місць серед причин, що обумовлюють інвалідність: більше 60 % пацієнтів з шизофренією працездатного віку стають інвалідами [1–3]. Згідно з даними сучасних статистичних досліджень, захворюваність на такий психічний розлад як параноїдна шизофренія має неухильну тенденцію до постійного підвищення, а також формуванням у таких хворих резистентних форм [4, 5].

Тому питання детального вивчення патогенезу параноїдної шизофренії з метою розробки ефективних схем лікування є досить актуальним завданням. За останні роки вченими було встановлено істотне значення нейроімунних механізмів у патогенезі шизофренії, зокрема рівня цитокінів при цьому захворюванні [5–10].

Але до сьогодні остаточно не з'ясовані питання, що стосуються вивчення рівня цитокінів з про- та проти-запальною активністю в осіб із різними типами перебігу параноїдної шизофренії, що визначає актуальність нашого дослідження.

Мета роботи – вивчення концентрації цитокінів з прозапальною активністю (IL-1 β , TNF α) та цитокінів з протизапальними властивостями (IL-4, IL-10) у осіб з різними типами перебігу параноїдної шизофренії.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети з дотриманням принципів біоетики і деонтології було проведено клініко-психопатологічне та імунологічне обстеження 98 хворих на параноїдну шизофренію у віці 31,5 \pm 8,5 років обох статей (55 (56,1 %) жінок та 43 (43,9 %) чоловіків). У 30,6 % хворих був діагностований безперервно-прогресивний тип перебігу, у 34,7 % – епізодичний перебіг із наростаючим дефектом, у 34,7 % – епізодичний перебіг зі стабільним дефектом.

Спеціальне імунологічне дослідження включало вивчення концентрації про- та протизапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α , IL-4, IL-10) у сироватці крові методом твердофазного ІФА на аналізаторі «MULTISKAN ASCENT» виробництва «LABSYSTEMS» (Фінляндія).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 20 із застосуванням методів варіаційної статистики, визначенням середніх величин (M), середньої похибки (m). Імовірність змін варіацій у разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, ймовірною вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Як показали результати клініко-психопатологічного дослідження, негативна симптоматика у клінічній

картині параноїдної форми шизофренії була представлена аутичною поведінкою, зниженням енергетичного потенціалу, емоційною дефіцитарністю, явищами «дрейфу».

Аутистичні порушення виявлено у 79 (80,6 %) пацієнтів, у 52 (53,1%) хворих спостерігалася емоційна дефіцитарність, яка характеризувалася поступовою втратою яскравості емоцій, зменшенням їх різноманітності, виникненням парадоксальних емоційних реакцій. Емоційні реакції стають мізерними, як правило, на ранніх етапах захворювання і поступово неухильно прогресують. У 41 (41,8 %) хворого спостерігалася втрата інтересу до життя, байдужість, бездіяльність відзначалася пацієнтом і визначалася нами як редукція енергетичного потенціалу. У 36 (36,7 %) обстежених виявлені так звані явища «дрейфу», які проявлялися апатією, пасивністю хворого, пасивним підпорядкуванням стороннім людям, які займали лідируючі позиції у суспільстві, можливим зловживанням алкоголем та наркотиками, за відсутності до цього жодного потягу.

Позитивна психопатологічна симптоматика включала в себе розлади мислення, астеничні, психопатоподібні, афективні розлади, галюцинаторно-маячний та кататонічний симптомокомплекс.

Розлади мислення були у 45 (45,9 %) пацієнтів і стосувалися різних його сторін – змісту думок, швидкості і плинності утворення думок; відсутності реальності мислення. Астеничні розлади проявлялися у 33 (33,7 %) осіб і характеризувалися постійною втомою, підвищеною стомлюваністю, ослабленням або навіть втратою здатності пацієнта до тривалого фізичного та інтелектуального напруження. Також у цих пацієнтів була виражена афективна лабільність, переважно зі зниженням настрою та слізливістю, дратівливістю та гіперестезією.

Афективні розлади відмічалися у 47 (48,0 %) хворих; у 32 (68,1 %) хворих вони проявлялися депресивністю (пригніченим настроєм, інтелектуальним і моторним гальмуванням), у 15 (31,9 %) – маніакальною симптоматикою (підвищений настрій, прискорення асоціативних процесів, рухова занепокоєність, немотивований приплив сил та енергії). Галюцинаторні розлади виявлені у 49 (50,0 %) хворих, вони характеризувалися впливом інтенсивних зорових, слухових або тактильних галюцинацій, з яких найтипівішими були слухові. У 76 (77,6 %) обстежених був маячний синдром, що проявлявся систематизованим інтерпративним маяченням. Кататонічний синдром діагностували у 4 (4,1 %) пацієнтів, він характеризувався як стан, при якому порушення рухів мали домінуючий характер.

У ході імунологічного дослідження було проаналізовано вміст у крові хворих на параноїдну шизофренію цитокінів з прозапальною активністю (IL-1 β , TNF α)

Таблиця 1. Показники цитокинів з прозапальною активністю у хворих на параноїдну шизофренію (M±m)

Показник ЦПК	Норма	F20.00 (n=30)	F20.01 (n=34)	F20.02 (n=34)
IL-1b, пг/мл	19,3±1,0	71,2±1,6***	55,4±1,5***	48,9±1,4***
TNFα, пг/мл	56,4±1,8	169,2±2,9***	141,6±2,4***	127,2±2,6***
IL-4, пг/мл	45,4±1,4	69,0±1,8***	62,8±1,6**	54,1±1,4*
IL-10, пг/мл	1,3±0,05	1,91±0,05**	1,74±0,04*	1,51±0,03*

Примітка. Достовірність різниці показників порівняно з нормою: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001.

та цитокинів з протизапальними властивостями (IL-4, IL-10) (табл. 1).

Як видно з наведених даних, до початку загальноприйнятого лікування в хворих з безперервно-прогресивним типом перебігу параноїдної шизофренії концентрація IL-1b у сироватці крові підвищувалася в середньому в 3,7 раза, порівняно з відповідним показником норми (19,3±1,0) пг/мл і дорівнювала в середньому (71,2±1,6) пг/мл (P<0,001).

У хворих з епізодичним перебігом з наростаючим дефектом параноїдної шизофренії до початку терапії концентрація IL-1b була підвищена дещо менше і складала, в середньому, (55,4±1,5) пг/мл, що в 3,11 раза вище норми (P<0,001). У пацієнтів з епізодичним перебігом зі стабільним дефектом параноїдної шизофренії в цей період дослідження концентрація IL-1b дорівнювала в середньому (48,9±1,4) пг/мл, що в 2,5 раза більше норми (P<0,001).

Концентрація прозапального цитокину TNFα становила в середньому (169,2±2,9) пг/мл у групі хворих з безперервно-прогресивним типом перебігу параноїдної шизофренії, що було вище норми в 3,0 рази (P<0,001). У групі пацієнтів з епізодичним перебігом із наростаючим дефектом концентрація TNFα дорівнювала в середньому (141,6±2,4) пг/мл, що перевищувало норму в 2,5 раза (P<0,001). У хворих на параноїдну шизофренію з епізодичним перебігом зі стабільним дефектом концентрація TNFα дорівнювала в середньому (127,2±2,6) пг/мл, що в 2,3 раза вище норми (P<0,001).

Концентрація IL-4 у групі хворих із безперервно-прогресивним типом перебігу шизофренії збільшувалася в середньому в 1,5 раза відносно норми (45,4±1,4) пг/мл, що становило в середньому (69,0±1,8) пг/мл (P<0,001), у групі хворих з епізодичним перебігом з наростаючим дефектом параноїдної шизофренії – в 1,4 раза (P<0,01) і дорівнювала в середньому (62,8±1,6) пг/мл, у групі хворих з епізодичним перебігом зі стабільним дефектом – в 1,2 раза (P<0,05) і досягала в середньому (54,1±1,4) пг/мл. Концентрація IL-10 у хворих із безперервно-прогресивним типом перебігу шизофренії збільшувалася також у середньому в 1,46 раза і дорівнювала (1,91±0,05) пг/мл (P<0,01). При епізодичному перебігу з наростаючим дефектом параноїдної шизофренії концентрація IL-10 була збільшена в 1,3 раза і становила в середньому (1,74±0,04) пг/мл (P<0,05). При епізодичному перебігу зі стабільним дефектом концентрація IL-10 дорівнювала в середньому (1,51±0,03) пг/мл, що в 1,2 раза вище норми (P<0,05).

Висновки

Максимальні зрушення вивчених прозапальних і протизапальних цитокинів спостерігалися при безперервно-прогресивному перебігу параноїдного процесу, а мінімальні зміни – при епізодичному перебігу зі стабільним дефектом, що робить патогенетично обґрунтованою та доцільною подальшу розробку нових методів імунокорегуючої терапії в комплексному лікуванні параноїдної шизофренії.

Список використаної літератури

- Torrey E. Fuller Surviving: a manual for families, consumers, and providers (5th ed.). New York: Collins, 2006. 546 p.
- Health-related quality of life in people living with psychotic illness and factors associated with its variation / A. Neil, V. Carr, A. Mackinnon [et al.] // Value Health. 2018. Vol. 21, issue 8. P. 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jval.2018.02.012.
- Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016 / F. J. Charlson, A. J. Ferrari, D. F. Santomauro [et al.] // Schizophr Bull. 2018. Vol. 44, issue 6. P. 1195–1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
- Lysaker P. H., Buck, K. D. Is Recovery from schizophrenia possible? An overview of concepts, evidence, and clinical implications. *Primary Psychiatry*. 2018. Vol. 15, issue 6. P. 60–65.
- Рачкаускас Г. С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика і лікування на сучасному етапі. Харків, Луганск: Елтон, 2004. 432 с.
- Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2014. Vol. 21, no. 2–3. P. 109–116. DOI: 10.1159/000356538.
- Rubesa G., Gudelj L., Makovac D. Immunological characteristics of schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2018. Vol. 30, suppl. 4. P. 180–187.
- Na K., Jung H. Y., Kim Y. K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 48. P. 277–286. DOI: 10.1016/j.pnpb.2012.10.022.
- Fineberg A. M., Ellman L. M. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013. Vol. 73, issue 10. P. 951–966. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.001.
- Serum cytokine profile in schizophrenic patients / M. M. Eftekharian, M. D. Omrani, S. Arsang-Jang [et al.] // Hum Antibodies. 2019. Vol. 27, issue 1. P. 23–29. DOI: 10.3233/HAB-180344.
- Networks of blood proteins in the neuroimmunology of schizophrenia / C. D. Jeffries, D. O. Perkins, M. Fournier [et al.] // Translational Psychiatry. 2018. Vol. 112, issue 8. P. 112. DOI: 10.1038/s41398-018-0158-y.

References

- Torrey, E. Fuller (2006). *Surviving: a manual for families, consumers, and providers*. (5th ed.). New York: Collins, 546 p.
- Neil, A., Carr, V., Mackinnon, A., Foley, D., & Morgan, V. (2018). Health-related quality of life in people living with psychotic illness and factors associated with its variation. *Value Health*, vol. 21, issue 8, pp. 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jval.2018.02.012.
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott J. G., ... Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr. Bull.*, vol. 44, issue 6, pp. 1195–1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
- Lysaker, P. H., & Buck, K. D. (2008). Is recovery from schizophrenia possible? An overview of concepts, evidence, and clinical implications. *Primary Psychiatry*, vol. 15, issue 6, pp. 60–65.
- Rachkauskas, G. S. (2004). *Paranoїdna shizofreniia kliniko-patogeneticheskaia kharakteristika i lechenie na sovremennom etape* [Paranoid schizophrenia: clinical and pathogenetic characteristics and treatment at the present stage]. Kharkov, Lugansk: Elton, 432 p. (In Russian).
- Müller, N. (2014). Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. Vol. 21, no. 2–3. P. 109–116. DOI: 10.1159/000356538.
- Rubesa, G., Gudelj, L., & Makovac, D. (2018). Immunological characteristics of schizophrenia. *Psychiatr Danub.*, vol. 30, suppl. 4, pp. 180–187.
- Na, K., Jung, H. Y., Kim, Y. K. (2014). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 48, pp. 277–286. DOI: 10.1016/j.pnpb.2012.10.022.
- Fineberg, A. M., & Ellman, L. M. (2013). Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, vol. 73, issue 10, pp. 951–966. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.001.
- Eftekharian, M. M., Omrani, M. D., Arsang-Jang, S., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2019). Serum cytokine profile in schizophrenic patients. *Hum Antibodies*, vol. 27, issue 1, pp. 23–29. DOI: 10.3233/HAB-180344.
- Jeffries, C. D., Perkins, D. O., Fournier, M., Do, K. Q., Cuenod, M., Khadimallah, I., ... Woods, S. W. (2018). Networks of blood proteins in the neuroimmunology of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, vol. 112, issue 8, pp. 112. DOI: 10.1038/s41398-018-0158-y.

Відомості про авторів:

КОЖИНА Ганна Михайлівна – д-р. мед. наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна; e-mail: amkozhyzna888@gmail.com

ТЕРЬОШИНА Ірина Федорівна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

ЗЕЛЕНСЬКА Катерина Олексіївна – канд. мед. наук, асистент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

Сведения об авторах:

КОЖИНА Анна Михайловна – д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина; e-mail: amkozhyzna888@gmail.com

ТЕРЕШИНА Ирина Федоровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

ЗЕЛЕНСКАЯ Екатерина Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина

About the Authors:

KOZHYNA Hanna Mykhailivna – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: amkozhyzna888@gmail.com

TERESHINA Irina Fedorivna – MD, PhD, docent, associate professor, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

ZELENSKA Kateryna Oleksiivna – MD, PhD, assistant professor of psychiatry, narcology and medical psychology of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine