

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.89-008.441:612.017.2:159.938.362.4:616-036.12

Для цитирования: Никитина В.Б., Казенных Т.В., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Гарганеева Н.П., Бохан Н.А. Показатели иммунитета, тревожность и соматическая патология как факторы формирования затяжного течения панического расстройства. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021; 3 (112): 20–29. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3\(112\)-20-29](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3(112)-20-29)

Показатели иммунитета, тревожность и соматическая патология как факторы формирования затяжного течения панического расстройства

Никитина В.Б.¹, Казенных Т.В.¹, Белокрылова М.Ф.^{1,2},
Рудницкий В.А.^{1,3}, Гарганеева Н.П.^{2,1}, Бохан Н.А.^{1,2}

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

³ ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет»
Россия, 634061, Томск, ул. Киевская, 60

РЕЗЮМЕ

Паническое расстройство – одно из наиболее распространенных непсихотических психических расстройств, в его клинической картине ведущее значение имеют периодическое возникновение приступов панических атак различной интенсивности, страх и тревога ожидания новых приступов с различными вегетативными симптомами и высокая вероятность формирования ограничительного поведения. При отсутствии своевременного лечения паническое расстройство приобретает затяжное течение, что приводит к социальной дезадаптации. **Цель.** Выделить иммунологические и клинично-психологические предикторы затяжного течения панического расстройства. **Материал и методы.** Проведено комплексное клинично-психопатологическое, психологическое и иммунологическое обследование 48 пациентов с паническим расстройством (по МКБ-10 F41.0). По течению и длительности заболевания были сформированы две клинические группы: 1-я группа (23 чел.) – умеренное течение панического расстройства с длительностью заболевания менее 3 лет; 2-я группа (25 чел.) – затяжное течение панического расстройства с длительностью заболевания более 3 лет. Все пациенты прошли обследование у терапевта на предмет выявления соматической патологии. Оценивали уровень личностной и реактивной тревожности. Лабораторное исследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии. Все данные были статистически обработаны. **Результаты.** На основе клинично-иммунологического подхода разработан способ прогнозирования затяжного течения панического расстройства. При наличии у пациентов с умеренным течением панического расстройства соматических заболеваний, уровня личностной тревожности более 53 баллов и содержании в крови активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺) более 13% прогнозируют затяжное течение панического расстройства с длительностью заболевания более 3 лет. **Заключение.** Предложенный способ может быть широко использован в медицине и здравоохранении для прогноза затяжного течения панического расстройства, что позволит оптимизировать психотерапевтические и фармакологические мероприятия.

Ключевые слова: паническое расстройство, личностная тревожность, иммунитет, соматическая патология.

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства, сопровождающиеся интенсивной мучительной тревогой, являются одной из наиболее тяжелых форм психиатрической патологии. Тревожные расстройства – достаточно полиморфная группа заболеваний, демонстрирующих со второй половины XX века

постепенное увеличение их числа, а затем лавинообразный рост, резко увеличивший их распространенность во время пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. В настоящее время до 70% пациентов, обращающихся за медицинской помощью, предъявляют жалобы на тревогу, а распространенность тревожных нарушений нозологического

уровня за период пандемии увеличилась на 30% в год по сравнению с исходными (до пандемии) показателями [1, 2, 3, 4]. К числу наиболее распространенных непсихотических психических расстройств, основным диагностическим признаком которых является тревога, относятся паническое расстройство, органическое тревожное расстройство, тревожное расстройство личности, посттравматическое стрессовое расстройство и расстройства адаптации [5, 6]. Если последняя нозологическая форма, имеющая психогенную природу, достаточно хорошо поддается терапии и не представляет большой сложности в плане диагностики, то остальные нозологические варианты тревожных нарушений во многих случаях могут протекать со схожими клиническими проявлениями, которые в одних случаях воспринимаются как основные формы психических расстройств, а в других – как фоновые или сопутствующие. Недочет клинических и патогенетических признаков и механизмов приводит к ошибкам в диагностике и снижает эффективность терапии и профилактики, пополняя когорты тяжелых хронических больных с трудно решаемыми медико-социальными и психологическими проблемами. Особенно это касается панического расстройства.

В клинической картине панического расстройства определяющее значение имеют периодически возникающие приступы паники – внезапной тревоги пароксизмального характера, сопровождающейся страхом, двигательным возбуждением, неусидчивостью и выраженными полиморфными психовегетативными нарушениями различной интенсивности и локализации в виде сердцебиений, наплывов жара, потливости либо, напротив, зябкости, озноба, а также вегетативными нарушениями другой локализации – чувством нехватки воздуха, удушьем, полиморфными болями, дисфункциями со стороны ЖКТ, тошнотой, рвотой и т.д. Тревожность также может сохраняться и в межприступном периоде, изменяясь по интенсивности. Мучительные тревожные пароксизмы выступают в роли вторичных психотравмирующих обстоятельств, когда происходит фиксация внимания на приступах тревоги и формируется страх перед повторением данных пароксизмов, преобладает тревога их ожидания с частым присоединением астенической, депрессивной или дистимической симптоматики. Психовегетативная симптоматика может носить как устойчивый, так и изменчивый полиморфный характер.

Например, у пациентов, которые прежде жаловались на вегетативные нарушения преимущественно со стороны сердечно-сосудистой или гастродуоденальной системы, на фоне развития пандемии произошло «смещение» фиксации

в область респираторных нарушений с развитием гипервентиляционного синдрома и приступов удушья или нехватки воздуха [7]. Сочетание различных, как правило, интенсивных эмоциональных и физических симптомов, подвергается когнитивной переработке и формированию поведенческих нарушений, способствующих ограничениям в социальной сфере и системе личных взаимоотношений. При отсутствии своевременной диагностики данные расстройства часто и безуспешно пытаются лечить специалисты соматической сети, и паническое расстройство приобретает затяжное течение, одновременно снижается доверие пациентов к представителям медицинских служб и происходит ослабление лечебного альянса, что еще более способствует социальной и психической дезадаптации [8]. Для большинства пациентов с паническими расстройствами характерны повторные малоэффективные госпитализации [9], что в сочетании со сложностями субъективного характера приводит к дальнейшему ухудшению приверженности к терапии.

В научной литературе в числе предикторов затяжного течения панического расстройства выделяют личностные особенности индивида, определяющие его уязвимость к стрессовым воздействиям, затрагивающим наиболее значимые отношения личности, и имеющие сходный (стереотипный) характер [7]. Отечественными авторами описаны психологические провоцирующие факторы в возникновении и поддержании патологического процесса при данном расстройстве: интернальность в отношении к болезни, избирательное внимание к неудачному опыту, трудности в построении межличностных отношений, чрезмерная склонность к контролю в сочетании с низкой переносимостью страданий и др. [10]. В наблюдаемых нами случаях часто отмечалось сочетание активного, требовательного поиска пациентами врачей и психологов и в то же время нежелание выполнять требования терапии и соблюдать лечебный режим, что, как показывает практика, связано с искаженным представлением о болезни и биопсихосоциальными причинами.

Таким образом, большая часть пациентов имела биологическую предрасположенность к тревожному варианту реагирования на проблемную ситуацию, спровоцированную внешними и внутренними обстоятельствами. Поиск биологических маркеров данной предрасположенности позволяет разрабатывать и применять превентивные и профилактические меры медицинского и психологического характера.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделить иммунологические и клинико-психологические предикторы затяжного течения панического расстройства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное клинико-психопатологическое, психологическое и иммунобиологическое обследование включало 48 лиц (13 мужчин и 35 женщин), проходивших курс стационарного лечения в первом клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил $38,36 \pm 10,56$ года. Диагностическая оценка проводилась по основным клиническим критериям МКБ-10. По течению (длительности) заболевания были сформированы две клинические группы: 1-я группа (23 чел.) – умеренное течение панического расстройства с длительностью заболевания менее 3 лет; 2-я группа (25 чел.) – затяжное течение панического расстройства с длительностью заболевания более 3 лет. Ведущим клиническим синдромом в обеих группах был тревожно-фобический. Все пациенты прошли обследование у терапевта на предмет выявления (исключения) соматической патологии.

Уровень тревожности оценивали по шкале личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина [11].

Материал для исследования – образцы крови, взятые у исследуемых лиц из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer с антикоагулянтом EDTA (Becton Dickinson, USA).

Лабораторные методы включали исследование субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитометрии системы Facs Calibur (Becton Dickinson, USA) с использованием серии реагентов BD Multitest™ (Becton Dickinson, USA).

Определяли: CD3⁺CD19⁻ (Т-лимфоциты), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы/индукторы), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3-CD19⁺ (В-лимфоциты), CD3-CD16⁺CD56⁺ (натуральные клетки-киллеры, НК-клетки), CD3⁺HLA-DR⁺ (активированные Т-лимфоциты) [12]. В качестве контроля были приняты психологические и иммунобиологические данные 75 практически здо-

ровых лиц, соответствующих по полу и возрасту пациентам с паническим расстройством.

Статистический анализ включал использование пакетов SPSS Statistics 23.0 для Windows. Анализ таблиц сопряженности признаков осуществлялся с помощью критерия χ^2 Пирсона. Анализ количественных данных проводили сравнением независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Описательная статистика и табличные данные представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ–UQ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический анализ показал, что в 1-й группе преобладали пациенты с умеренной степенью тяжести панического расстройства (20 чел., 87%), которая определялась при наличии по меньшей мере четырех панических атак в месяц. Во 2-й группе со статистически значимой более высокой частотой по сравнению с 1-й группой встречались пациенты с тяжелой степенью заболевания, которая была верифицирована при наличии по меньшей мере четырех панических атак в неделю и была диагностирована у 18 пациентов, что составило 72% ($\chi^2=16,9$; $df=1$; $p=0,000$).

При клиническом обследовании у всех пациентов с паническим расстройством фиксировалось наличие или отсутствие соматических заболеваний. Соматическая патология в 1-й группе была выявлена у 56,5% пациентов (у 43,5% больных этой группы признаки хронических заболеваний отсутствовали) (табл. 1).

У всех пациентов 2-й группы были диагностированы соматические заболевания: болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (36,0%) и болезни системы кровообращения (28,0%). Среди нарушений эндокринной системы преобладали заболевания щитовидной железы, при нарушениях в системе кровообращения чаще встречалась гипертоническая болезнь.

Т а б л и ц а 1. Характеристика соматической патологии у пациентов с паническим расстройством в зависимости от типа течения заболевания

Класс заболеваний по МКБ-10	Пациенты с паническим расстройством			
	Умеренное течение (1-я группа)		Затяжное течение (2-я группа)	
	абс.	%	абс.	%
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	6	26,1	9	36,0
Болезни системы кровообращения	0	0,0	7	28,0
Болезни органов дыхания	3	13,0	4	16,0
Болезни органов пищеварения	4	17,4	5	20,0
Отсутствие соматической патологии	10	43,5	0	0,0
Всего	23	100,0	25	100,0

П р и м е ч а н и е: $\chi^2=17,8$; $df=4$; $p=0,001$.

Данные психологического обследования пациентов и здоровых лиц представлены в таблице 2. Анализ результатов свидетельствует, что при паническом расстройстве показатели личностной и реактивной тревожности статистически значимо выше таковых показателей у здоровых лиц. В группе пациентов с затяжным течением панического расстройства (2-я группа) по сравнению

с пациентами с умеренным течением (1-я группа) выявлен статистически значимый более высокий уровень личностной тревожности – 56 [53-61] баллов ($p_2=0,000$). Различия между показателями реактивной тревожности у пациентов с различным течением панического расстройства не существенны и не достигают уровня статистической значимости.

Т а б л и ц а 2. Сравнительное распределение показателей личностной и реактивной тревожности у пациентов с паническим расстройством и здоровых лиц (Me [LQ–UQ])

Показатель	Здоровые лица (n=75)	Пациенты с паническим расстройством		p ₂
		1-я группа (n=23)	2-я группа (n=25)	
Личностная тревожность, баллы	37 [34-40]	48 [46-52] $p_1=0,000$	56 [53-61] $p_1=0,000$	0,000
Реактивная тревожность, баллы	38 [34-41]	47 [41-52] $p_1=0,000$	50 [43-52] $p_1=0,000$	0,365

Примечание: p_1 – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p_2 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами пациентов.

На этапе лабораторного обследования выявлены разнонаправленные изменения между клиническими группами больных с паническим рас-

стройством и здоровыми лицами по большинству исследуемых иммунологических параметров (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Сравнительное распределение показателей системы иммунитета у пациентов с паническим расстройством и здоровых лиц (Me [LQ–UQ])

Показатель	Здоровые лица (n=75)	Пациенты с паническим расстройством		P ₂
		Умеренное течение (1-я группа, n=23)	Затяжное течение (2-я группа, n=25)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5 [5,7-7,4]	6,4 [5,6-7,2], $p_1=0,587$	5,9 [5,1-6,7], $p_1=0,043$	0,423
Лимфоциты, %	36,0 [30,0-40,0]	38,5 [30,0-45,0], $p_1=0,320$	39,0 [34,5-44,3], $p_1=0,037$	0,607
CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	76,0 [68,5-80,0]	72,0 [64,0-75,5], $p_1=0,026$	78,0 [76,0-80,8], $p_1=0,051$	0,000
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	48,0 [43,5-54,5]	42,5 [34,0-49,0], $p_1=0,001$	50,0 [45,0-52,0], $p_1=0,782$	0,003
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	24,0 [20,0-29,5]	29,0 [23,8-32,5], $p_1=0,033$	28,0 [24,5-30,8], $p_1=0,014$	0,951
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	2,1 [1,5-2,7]	1,5 [1,0-1,9], $p_1=0,002$	1,8 [1,6-2,1], $p_1=0,029$	0,113
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	11,0 [7,5-14,0]	13,0 [10,8-20,0], $p_1=0,003$	13,0 [10,0-15,8], $p_1=0,016$	0,287
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	12,0 [8,5-16,0]	15,0 [12,0-17,0], $p_1=0,088$	13,0 [9,0-16,0], $p_1=0,924$	0,113
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	5,5 [2,0-9,0]	8,0 [7,0-12,0], $p_1=0,000$	15,0 [13,0-19,0], $p_1=0,000$	0,000

Примечание: p_1 – достоверность различий по отношению к здоровым лицам; p_2 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами пациентов.

У пациентов с умеренным течением панического расстройства по сравнению с контролем установлены статистически значимые различия: снижение количества Т-лимфоцитов CD3⁺CD19⁻-фенотипа ($p_1=0,026$), повышение В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺-фенотипа ($p_1=0,003$) и активированных Т-лимфоцитов CD3⁺HLA-DR⁺-фенотипа ($p_1=0,000$). Иммунорегуляторный индекс (CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺) статистически значимо снижен ($p_1=0,002$) за счет более низкого содержания Т-хелперов-индукторов CD3⁺CD4⁺-фенотипа ($p_1=0,001$) и более высокого количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺-фенотипа ($p_1=0,033$). При затяжном течении панического расстройства по сравнению с умеренным течением обнаружены статистически значимые различия: на фоне снижения в крови общего количе-

ства лейкоцитов ($p_1=0,043$) выявлено повышение содержания Т-лимфоцитов ($p_1=0,051$) и их субпопуляции, обладающей супрессорной активностью ($p_1=0,014$), что привело к снижению иммунорегуляторного индекса ($p_1=0,029$), а также увеличено содержание В-лимфоцитов ($p_1=0,016$) и активированных Т-лимфоцитов ($p_1=0,000$). Наиболее существенными особенностями в группе пациентов с затяжным течением панического расстройств по сравнению с пациентами с умеренным течением являются статистически значимые различия: более высокое содержание Т-лимфоцитов ($p_2=0,000$), Т-хелперов-индукторов ($p_2=0,003$) и количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺HLA-DR⁺ – маркером поздней активации ($p_2=0,000$).

Изменения в системе иммунитета при паническом расстройстве могут быть обусловлены нарушением функционирования неспецифических лимбико-ретикулярных модулирующих систем головного мозга разного уровня. Миндалевидное тело играет важную функциональную роль в возникновении страха и тревоги. Считается, что аномалии миндалевидного тела составляют нейробиологическую основу панического расстройства [13, 14, 15]. Лимбическая система мозга в свою очередь входит в состав нервной регуляции функций иммунологической защиты [16]. Чрезмерная активность миндалевидного тела и эмоциональных зон лимбической системы при паническом расстройстве [17, 18] может привести к дезорганизации деятельности всего регуляторного аппарата, нарушению нейроиммунной регуляции, индуцированию патологии функции иммунитета.

На основе полученных данных предложен способ прогнозирования затяжного течения панического расстройства с длительностью заболевания более 3 лет путем выявления у пациентов соматических заболеваний, оценки уровня реактивной и личностной тревожности, определения иммунологических параметров по данным анализа крови. При наличии соматической патологии (болезни системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ), при уровне личностной тревожности более 53 баллов и содержании активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA-DR^+$) более 13% прогнозируют затяжное течение панического расстройства с длительностью заболевания более 3 лет. На этот способ получен патент на изобретение [19].

Выбор трех признаков, таких как наличие соматической патологии, уровень личностной тревожности и количество активированных Т-лимфоцитов, в качестве прогностических критериев затяжного течения панического расстройства определен следующими обстоятельствами. Личностная тревожность представляет собой конституциональную черту, обуславливающую склонность человека воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. При высокой личностной тревожности каждая из угрожающих (по субъективной оценке) ситуаций будет обладать стрессовым воздействием на субъекта и вызывать у него выраженную тревогу. Показатель личностной тревожности нарастает с усилением дезадаптивной симптоматики при адаптации человека к изменившимся условиям жизнедеятельности, что сопровождается установлением новых корреляционных взаимосвязей между личностными характеристиками и компонентами системы иммунитета.

Эти корреляции отражают напряженность функционирования иммунитета при повышении личностной тревожности [20]. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями [11].

Экспрессия молекул HLA-DR на клеточной мембране – маркер поздней и длительной активации клеток, показатель гиперреактивности иммунитета. Экспрессия этого маркера происходит в ответ на выработку цитокинов активированными иммунокомпетентными клетками, что наиболее полно отражает активационное состояние клеток иммунной системы. [21]. Предполагают, что $CD3^+HLA-DR^+$ представляют собой зрелые регуляторные Т-клетки с высокой супрессорной активностью [22], а повышение экспрессии молекул HLA-DR на клеточных мембранах является одним из механизмов реализации апоптоза, особенно в отношении Т-лимфоцитов [23]. Увеличение количества Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+HLA-DR^+$ наблюдается при различных заболеваниях, так как нарушение функционирования иммунной системы является существенным звеном патогенеза многих заболеваний, оказывая негативное влияние на их течение, утяжеляя клиническую картину, снижая эффективность терапии [24, 25, 26, 27]. Нарушения в иммунной системе и наличие соматической патологии осложняют и клиническую картину панических расстройств, способствуя их затяжному течению.

Далее приведены примеры прогнозирования затяжного течения панического расстройства с использованием уровня тревожности, маркера поздней активации системы иммунитета и наличия соматической патологии различных систем организма.

Пациент З., 42 года, частный предприниматель. Диагноз: Паническое расстройство (F41.0). Длительность заболевания на момент обращения к психиатру составила 1,5 года. Соматической патологии не выявлено. По Шкале Спилбергер-Ханина: реактивная тревожность – 47 баллов, личностная тревожность – 46 баллов. Лабораторное обследование: лейкоциты 6,4 Г/л, лимфоциты 30%, активированные Т-лимфоциты ($CD3^+HLADR^+$ -фенотипа) 8%. В течение 4 лет после выписки из стационара у пациента не наблюдалось панических атак.

Пациентка С., 51 год, библиотекарь. Диагноз: Паническое расстройство (F41.0). Давность заболевания 5 лет. Данная госпитализация третья по счету. Первое обращение к психиатру – на ранней стадии панического расстройства, длительность заболевания на тот момент составила 8 месяцев. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая

болезнь II стадии. Неконтролируемая АГ. Гипертрофия левого желудочка. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, клиническая ремиссия. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит. Результаты психологического обследования (по Шкале Спилбергера-Ханина): реактивная тревожность – 52 балла, личностная тревожность – 58 баллов. Лабораторное обследование: лейкоциты 5,0 Г/л, лимфоциты 42%, активированные Т-лимфоциты (CD3⁺HLA-DR⁺-фенотипа) 19%.

Пациентка О., 55 лет, лаборант. Диагноз: Паническое расстройство (F41.0). Давность заболевания 4 года. Находилась на лечении в клинике повторно. Впервые паническое расстройство диагностировано 2 года назад. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Неконтролируемая АГ. Ожирение II степени. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Атеросклероз брахицефальных артерий, атеросклеротическая бляшка со стенозированием до 15% с обеих сторон. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий). Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз. Хронический холангиохолецистит. По данным психологического обследования (Шкала Спилбергера-Ханина) реактивная тревожность составила 48 баллов, личностная тревожность – 62 балла. Лабораторное обследование: лейкоциты 5,9 Г/л, лимфоциты 38%, активированные Т-лимфоциты (CD3⁺HLA-DR⁺-фенотипа) 17%.

Пациентка Т., 39 лет, преподаватель. Диагноз: Паническое расстройство (F41.0). Давность заболевания 7 лет. Предыдущая госпитализация 6 лет назад с диагнозом: Паническое расстройство. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь I стадии. Степень АГ 1. Дислипидемия. Избыточная масса тела. Риск сердечно-сосудистых осложнений 2 (умеренный). Синдром раздраженного кишечника, смешанный вариант. Хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма, эутиреоз. Поллиноз, рецидивирующее течение. Хронический тонзиллит. Данные психологического обследования (по Шкале Спилбергера-Ханина): реактивная тревожность – 53 балла, личностная тревожность – 55 баллов. Лабораторное обследование: лейкоциты 6,9 Г/л, лимфоциты 30%, активированные Т-лимфоциты (CD3⁺HLA-DR⁺-фенотипа) 15%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенностями случаев с затяжным течением панического расстройства с длительностью заболевания более 3 лет являются наличие соматической патологии (болезни системы кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, эндокринной системы, рас-

стройства питания и нарушения обмена веществ), повышение уровня личностной тревожности и увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, что позволяет рассматривать данные признаки в качестве предикторов затяжного течения панического расстройства, определяемых на раннем этапе заболевания. Полученные данные могут быть широко использованы в медицине и здравоохранении для прогноза затяжного течения панического расстройства, что позволит оптимизировать психотерапевтические и фармакологические мероприятия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в соответствии с бюджетным финансированием в рамках комплексной темы НИР «Комплексное исследование клинико-психопатологических закономерностей и патобиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики», регистрационный номер АААА-А19-119020690013-2 0421-2020-0011.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 53 от 01.10.2012 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19. Современная терапия психических расстройств. 2020. № 2. С. 26-33. Mosolov SN. Psychiatric Services Strategies During the COVID-19 Pandemic. 2020;2:26-33 Modern Therapy Of Mental Disorders. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.53.59536> (in Russian).
2. Холодова Ю.Б. Особенности переживания тревоги в период пандемии COVID-19 представителями разных возрастных групп. Международный журнал медицины и психологии. 2020. Т. 3, № 2. С. 114-117. Kholodova YuB. Features of anxiety associated with the COVID-19 pandemic in different age groups. International Journal of Medicine and Psychology. 2020; 3(2): 114–117 (in Russian).
3. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public – A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2020 Sep;291:113190.

- doi: 10.1016/j.psychres.2020.113190. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32563745; PMCID: PMC7276119.
4. Shah SMA, Mohammad D, Qureshi MFH, Abbas MZ, Aleem S. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Community Ment Health J.* 2021 Jan;57(1):101-110. doi: 10.1007/s10597-020-00728-y. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33108569; PMCID: PMC7590908.
 5. Бохан Н.А., Гычев А.В., Рахмазова Л.Д., Васильева Н.А. Распространенность непсихотических психических расстройств в Сибирском федеральном округе: взаимосвязь с региональными социально-экономическими трендами развития. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015. Т. 25, № 2. С. 78-82. Bokhan NA, Gychev AV, Rakhmazova LD, Vasilieva NA. Prevalence of nonpsychotic mental disorders in the Siberian Federal region: relation to regional socioeconomic development trends. *Social and Clinical Psychiatry.* 2015;25(2):78-82 (in Russian).
 6. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров. *Современная терапия психических расстройств.* 2017. № 2. С. 2-13. Neznanov NG, Martynikhin IA, Mosolov SN. Diagnosis and treatment of anxiety disorders in Russia: the results of a web-based survey of psychiatrists. *Current Therapy of Mental Disorders.* 2017;2:2-13 (in Russian).
 7. Тутер Н.В., Тювина Н.А. Клинико-психофизиологический анализ панических атак у пациентов с различными психическими заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011. № 1. С. 57-65. Tuter NV, Tyuvina NA. Clinical and psychophysiological analysis of panic attacks in patients with various mental diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;1:57-65 (in Russian).
 8. Караваяева Т.А., Коцюбинский А.П. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств. СПб. : Изд-во «СпецЛит», 2017. 286 с. Karavaeva TA, Kotsyubinsky AP. Holistic diagnosis of borderline mental disorders. Saint-Petersburg: Publishing House SpetsLit, 2017:286 (in Russian).
 9. Моор Л.В., Рахмазова Л.Д. Клинико-динамическая характеристика и факторы риска панических расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2019. № 3 (104). С. 14-20. Moor LV, Rakhmazova LD. Clinical-dynamic characteristics and risk factors for panic disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2019;3(104):14-20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3\(104\)-14-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3(104)-14-20) (in Russian).
 10. Караваяева Т.А., Васильева А.В., Мизинова Е.Б., Белан Р.М., Моргачева Т.В., Гужева О.Б. Алгоритмы диагностики тревожных расстройств невротического уровня (панического, генерализованного тревожного и тревожно-фобических расстройств). В книге: *Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций.* СПб., 2018. С. 399-431. Karavaeva TA, Vasilieva AV, Mizinova EB, Belan RM, Morgacheva TV, Guzheva OB. Algorithms for the diagnosis of neurotic anxiety disorders (panic, generalized anxiety and anxiety-phobic disorders). In: *Diagnosis and treatment of mental and drug-related disorders: modern approaches. Collection of methodological recommendations.* Saint-Petersburg, 2018:399-431 (in Russian).
 11. Спилбергер Ч. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. Тревога и тревожность / под ред. В.М. Астапова. СПб.: Изд-во «Питер», 2001. С. 88-103. Spielberger Ch. Conceptual and methodological problems of anxiety research. *Anxiety and anxiousness.* VM. Astapov, ed. St. Petersburg: Publishing House "Piter", 2001:88-103 (in Russian).
 12. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизированная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». *Российский иммунологический журнал.* 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. Khaydukov SV, Baydun LV, Zurochka AV, Totolyan AA. The standardized technique "Study of subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes by using flow cytofluorimeters-analyzers". *Russian Journal of Immunology.* 2014;8(17),4:974-992 (in Russian).
 13. Brinkmann L, Buff C, Feldker K, Tupak SV, Becker MPI, Herrmann MJ, Straube T. Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder. *Psychol Med.* 2017 Nov;47(15):2675-2688. doi: 10.1017/S0033291717001192. Epub 2017 May 9. PMID: 28485259.
 14. Sobanski T, Wagner G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World J Psychiatry.* 2017 Mar 22;7(1):12-33. doi: 10.5498/wjp.v7.i1.12. PMID: 28401046; PMCID: PMC5371170.
 15. Asami T, Nakamura R, Takaishi M, Yoshida H, Yoshimi A, Whitford TJ, Hirayasu Y. Smaller volumes in the lateral and basal nuclei of the amygdala in patients with panic disorder. *PLoS One.* 2018 Nov 7;13(11):e0207163. doi: 10.1371/journal.pone.0207163. PMID: 30403747; PMCID: PMC6221356.
 16. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017. Т. 103, № 3. С. 217-

229. Korneva EA, Shanin SN, Novikova NS, Pugach VA. Cell-molecular basis of neuroimmune interactions during stress. *Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*. 2017;103(3):217-229 (in Russian).
17. Demenescu LR, Kortekaas R, Cremers HR, Renken RJ, van Tol MJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, den Boer JA, Roelofs K, Aleman A. Amygdala activation and its functional connectivity during perception of emotional faces in social phobia and panic disorder. *J Psychiatr Res*. 2013 Aug;47(8):1024-31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.020. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23643103.
18. Kaldewaij R, Reinecke A, Harmer CJ. A lack of differentiation in amygdala responses to fearful expression intensity in panic disorder patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019 Sep 30;291:18-25. doi: 10.1016/j.psychres.2019.07.002. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31357097.
19. Патент РФ на изобретение № 2749487/11.06.2021. Бюл. № 17. Никитина В.Б., Казенных Т.В., Белокрылова М.Ф., Иванова А.А., Цыбульская Е.В., Гарганеева Н.П., Бохан Н.А. Способ прогнозирования затяжного течения панического расстройства. RF patent for invention no. 2749487/11.06.2021. Bulletin no. 17. Nikitina VB, Kazennyh TV, Belokrylova MF, Ivanova AA, Tsybul'skaya EV, Garganeeva NP, Bokhan NA. Method for predicting the protracted course of panic disorder (in Russian).
20. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Батухтина Е.И., Стоянова И.Я., Семке В.Я. Система иммунитета и уровень тревожности при адаптации человека к новым условиям жизнедеятельности. *Фундаментальные исследования*. 2012. Т. 9 (1). С. 17-21. Vetlugina TP, Nikitina VB, Nevidimova TI, Lobacheva OA, Batukhtina EI, Stoyanova IYa, Semke VYa. Immunity system and anxiety level in adaptation of the person to new conditions of vital activity. *Fundamental Research*. 2012;9(1):17-21. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30167> (in Russian).
21. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Кованова К.А., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Кайгородова Е.В., Гончаров А.Г. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов. *Медицинская иммунология*. 2014. Т. 16, № 1. С. 7-26. Litvinova LS, Gutsol AA, Sokhnevich NA, Kofanova KA, Khaziakhmatova OG, Shupletsova VV, Kaygorodova EV, Goncharov AG. Basic surface markers of functional activity of T-lymphocytes. *Medical Immunology*. 2014; 16(1): 7-26. <https://doi.org/10.15789/1607-0608-2014-1-7-26> (in Russian).
22. Oba R, Isomura M, Igarashi A, Nagata K. Circulating CD3⁺HLA-DR⁺ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses. *J Immunol Res*. 2019 May 8;2019:6720819. doi: 10.1155/2019/6720819. PMID: 31205958; PMCID: PMC6530242.
23. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. 38 с. Yarets YuI. Interpretation of the results of the immunogram. Gomel: State Institution "RNPC RMiEH", 2020:38.
24. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н., Гусев Д.А., Жданов К.В. Маркеры активации на Т-хелперах и цитотоксических лимфоцитах на различных стадиях хронического вирусного гепатита С. *Вестник Российской военной медицинской академии*. 2007. № 1 (17) С. 65-71. Nikitin V.Yu., Sukhina I.A., Tsygan V.N., Gusev D.A., Zhdanov K.V. Activation markers on T-helper cells and cytotoxic lymphocytes at various stages of chronic viral hepatitis C. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2007;1(17):65-71 (in Russian).
25. Маркова Е.В., Савкин И.В., Климова Т.В. Нейроиммунные механизмы психосоматической патологии. Красноярск: Изд-во: «Научно-инновационный центр», 2017. 164 с. Markova E.B., Savkin I.V., Klimova T.V. Neuroimmune mechanisms of psychosomatic pathology. Krasnoyarsk: Publishing House: "Scientific and Innovative Center", 2017:164 (in Russian).
26. Dons'koi BV, Tutchenko TM, Chernyshov VP, Stepaniuk KS. HCMV seropositivity is associated with specific proinflammatory immune phenotype in women with implantation failure. *Immunol Lett*. 2020 Jan;217:84-90. doi: 10.1016/j.imlet.2019.11.008. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31756347.
27. Zhang L, Nie X, Luo Z, Wei B, Teng G. The Role of Human Leukocyte Antigen-DR in Regulatory T Cells in Patients with Virus-Induced Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit*. 2021 Mar 2;27:e928051. doi: 10.12659/MSM.928051. PMID: 33651771; PMCID: PMC7936470.

Поступила в редакцию 27.07.2021
Утверждена к печати 6.09.2021

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727.

Казенных Татьяна Валентиновна, к.м.н., ученый секретарь НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. Author ID РИНЦ 626033. SPIN-код РИНЦ 6956-3031.

Белокрылова Маргарита Федоровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID S-4150-2016. Author ID Scopus 6506164731. ORCID iD 0000-0003-2497-6684. Author ID РИНЦ 272592. SPIN-код РИНЦ 8197-0723. belmf@yandex.ru

Рудницкий Владислав Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор кафедры психологии развития личности ФГБОУ ВО ТГПУ. ResearcherID S-5745-2016. ORCID iD 0000-0003-1089-8793. Author ID РИНЦ 125291. SPIN-код РИНЦ 7358-7174.

Гарганеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, врач-терапевт клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID R-3836-2016. Scopus Author ID 6507854535. ORCID iD 0000-0002-7353-7154. Author ID РИНЦ 295202. SPIN-код 5449-1169.

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. ResearcherID P-1720-2014. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263.



Никитина Валентина Борисовна, valentina08@sibmail.com

UDC .89-008.441:612.017.2:159.938.362.4:616-036.12

For citation: Nikitina V.B., Kazennykh T.V., Belokrylova M.F., Rudnitsky V.A., Garganeeva N.P., Bokhan N.A. Immunity indicators, anxiety and concomitant somatic pathology as factors in the formation of a protracted course of panic disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021; 3 (112): 20–29. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3\(112\)-20-29](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3(112)-20-29)

Immunity indicators, anxiety and somatic pathology as factors in the formation of a protracted course of panic disorder

Nikitina V.B.¹, Kazennykh T.V.¹, Belokrylova M.F.^{1, 2}, Rudnitsky V.A.^{1, 3}, Garganeeva N.P.^{2, 1}, Bokhan N.A.^{1, 2}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University
Moscow tract 20, 634050, Tomsk, Russian Federation*

³ *National Research Tomsk State University
Lenin Avenue, 36, 634050, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Panic disorder is one of the most common non-psychotic mental disorders; in its clinical picture, the leading role is played by the periodic occurrence of panic attacks of varying intensity, fear and anxiety of expecting new attacks with various vegetative symptoms, and a high probability of the formation of restrictive behavior. In the absence of timely treatment, panic disorder acquires a protracted course, which leads to social de-adaptation. **Objective.** To identify immunological and clinical and psychological predictors of a protracted course of panic disorder. **Material and Methods.** A comprehensive clinical-psychopathological, psychological and immunological examination of 48 patients with panic disorder (according to ICD-10 F41.0) was carried out. According to the course and duration of the disease, two clinical groups were formed: group 1 (23 people) – a moderate course of panic disorder with a disease duration of less than 3 years; group 2 (25 people) – a protracted course of panic disorder with a disease duration of more than 3 years. All patients were examined by a general practitioner to identify somatic pathology. The level of personal and reactive anxiety was assessed. The laboratory study included phenotyping of immunocompetent cells by clusters of differentiation by flow cytometry. All data were statistically processed. **Results.** On the basis of a clinical

and immunological approach, a method has been developed for predicting a protracted course of panic disorder. If patients with a moderate course of panic disorder have somatic diseases, a level of personal anxiety of more than 53 points and the content of activated T-lymphocytes (CD3⁺HLA-DR⁺) in the blood, more than 13% predict a protracted course of panic disorder with a disease duration of more than 3 years. **Conclusion.** The proposed method can be widely used in medicine and health care to predict a protracted course of panic disorder, which will optimize psychotherapeutic and pharmacological measures.

Keywords: panic disorder, personal anxiety, immunity, somatic pathology.

Received July 27.2021

Accepted September 06.2021

Nikitina Valentina B., MD, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID B-9926-2012. Scopus Author ID 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

Kazennykh Tatyana V., PhD, Academic Secretary, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1673-2017. Scopus Author ID 57195285544. Author ID RSCI 626033. SPIN-code RSCI 6956-3031.

Belokrylova Margarita F., MD, lead researcher, Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; professor of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-4150-2016. Scopus Author ID 6506164731. ORCID iD 0000-0003-2497-6684. Author ID RSCI 272592. SPIN-code RSCI 8197-0723. belmf@yandex.ru

Rudnitsky Vladislav A., MD, lead researcher, Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; professor, Department of Personality Development Psychology, Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-5745-2016. Scopus Author ID 57210415728. ORCID iD 0000-0003-1089-8793. Author ID RSCI 125291. SPIN-code RSCI 7358-7174.

Garganeeva Natalia P., MD, Prof., professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russian Federation. Therapist of the clinic, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID R-3836-2016. Scopus Author ID 6507854535. ORCID iD 0000-0002-7353-7154. Author ID RSCI 295202. SPIN-code RSCI 5449-1169. garganeeva@gmail.com

Bokhan Nikolay A. – academician of RAS, MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1720-2014. Scopus Author ID 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263.

✉ Nikitina Valentina B., valentina08@sibmail.com