

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ (В ТОМ ЧИСЛЕ МАНИАКАЛЬНО-ПАРАФРЕННЫХ) СОСТОЯНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С БРЕДОМ ВЕЛИЧИЯ

С.А. Зозуля, С.В. Сизов, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

В рамках приступообразного течения эндогенных психозов с высокой частотой наблюдаются маниакально-бредовые и маниакально-парафренные состояния (МПС). До настоящего времени остаются недостаточно изученными психопатологические особенности этих расстройств, отсутствует их адекватная типологическая дифференциация. Существует также необходимость анализа генетических, нейрокогнитивных и нейробиологических аспектов МПС, протекающих с проявлениями бреда величия, а также маниакальных состояний с данными бредовыми идеями, не отвечающих критериям парафренного синдрома, что является актуальным и имеет высокую клиническую значимость [23].

В изучении бредовых расстройств в настоящее время существуют две точки зрения [29] – классическая психопатологическая и нейрокогнитивная, где бред, по мнению авторов, представляет собой отдельное трансдиагностическое явление, являющееся производной когнитивных и нейробиологических нарушений. Однако, несмотря на многочисленные зарубежные и отечественные исследования психопатологии и систематики МПС [13, 17, 20], изучение нейробиологических, в том числе, иммунологических особенностей маниакальных состояний с бредом величия до настоящего времени не проводилось.

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением нейровоспалительной теории эндогенных психических заболеваний, рассматриваемой разными авторами в качестве связующего звена между различными патогенетическими гипотезами [21, 31]. Активация нейровоспаления в мозге сопряжена с периферическими воспалительными реакциями (в кровяном русле), что сопровождается повышением уровня активности различных медиаторов воспаления – про- и противовоспалительных цитокинов, продуктов оксидативного стресса, хемокинов, молекул адгезии, острофазных белков, компонентов комплемента в крови пациентов с эндогенными психозами [26,

32]. Выявлены корреляционные взаимосвязи между клиническими показателями и воспалительными факторами на разных этапах течения заболевания, включая доманифестный этап [5, 7, 34].

По результатам исследований, проведенных в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ в 2006–2019 годы, среди большого спектра различных иммунологических параметров были выделены несколько показателей, наиболее тесно связанных с остротой и тяжестью патологического процесса в мозге. Так, было показано, что повышение энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) – протеолитического фермента нейтрофилов, сопровождает развитие психотического приступа, а вне обострения снижается, отражая полноту достигнутой ремиссии [6]. Активность ЛЭ контролируется острофазным белком $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором ($\alpha 1$ -ПИ), выполняющим функцию регулятора воспалительных реакций и характеризующим уровень антипротеолитического потенциала сыворотки крови [22].

Иммунологическим маркером, характеризующим наиболее тяжелые патологические состояния, является уровень аутоантител с направленностью к различным нейроантигенам (астроцитарному белку S-100B, фактору роста нервов, основному белку миелина, нейрон-специфической енолазе, глияльному фибриллярному кислому протеину и др.). Малопрогрессирующие (наиболее легкие) формы течения шизофренического процесса, как правило, ассоциированы с нормальным или пониженным уровнем аутоантител в крови пациентов. Повышение уровня антител рассматривается в качестве неблагоприятного прогностического фактора, свидетельствующего о деструктивном процессе в мозге и нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера [1, 14].

За последнее десятилетие результатами собственных исследований накоплено большое коли-

чество данных о выявлении иммунологических нарушений при разных нозологических формах эндогенных приступообразных заболеваний (шизофрении, шизоаффективном психозе, маниакально-депрессивном психозе). Выявлены различия в спектре иммунных показателей в зависимости от формы течения заболевания, степени прогрессивности патологического процесса, структуры психотического приступа, а также длительности заболевания. Показано также, что комплексное определение иммунологических показателей в динамике заболевания отражает изменения состояния пациентов задолго до клинических проявлений, то есть может служить дополнительным инструментом для мониторинга, оценки качества терапевтической ремиссии и прогноза дальнейшего течения заболевания [3, 6].

В связи с вышесказанным интерес представляет анализ клинических и иммунологических аспектов МПС с бредом величия, а также маниакально-бредовых состояний, не отвечающих критериям маниакально-парафренного синдрома.

Цель исследования: клиничко-иммунологическая дифференциация маниакально-бредовых (включая маниакально-парафренные состояния), протекающих с проявлениями бреда величия, с последующим выявлением спектров иммунологических показателей (иммунотипов), характерных для выделенных типов МПС.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование проводилось на базе группы эндогенных приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний (зав. отделом – акад. РАН А.С.Тиганов) и лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (зав.лабораторией – профессор Т.П.Клюшник).

В исследование были включены 70 пациентов женского пола в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст – $31,5 \pm 8,5$ лет) с диагностированными маниакально-бредовыми и маниакально-парафренными состояниями в рамках приступообразного течения эндогенных психозов (рубрики F20.00, F20.01, F20.02, F25.2, F31.2 по МКБ-10). Под маниакально-парафренными состояниями мы понимали сложный симптомокомплекс, при котором маниакальный аффект сочетается с бредовыми расстройствами как аффективного, так и неаффективного круга, имеющими фантастическую (мегаломаническую) фабулу, вплоть до идей величия и сопровождающимися изменением самосознания психического «Я» (бредовой деперсонализацией), а также различными проявлениями синдрома Кандинского-Клерамбо (бредом воздействия, психическими автоматизмами, псевдогаллюцинациями).

Все больные были обследованы во время нахождения на лечении в женском отделении клиники ФГБНУ НЦПЗ в период с 2016 по 2019 годы. Данные

состояния развивались в рамках приступообразного течения эндогенных психозов. На момент исследования все пациенты находились в остром психотическом состоянии. Психометрическая оценка больных проведена с помощью шкалы PANSS и шкалы мании Янга YMRS.

Критериями включения в исследование являлись: наличие острого маниакально-бредового или маниакально-парафренного психоза, возраст больных от 18 до 55 лет включительно, длительность наблюдения не менее 10 лет (для катamnестической группы).

Критериями невключения служили: наличие у обследуемых признаков органического заболевания ЦНС, хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, сведения о злоупотреблении психоактивными веществами, обострение инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение двух месяцев, предшествующих обследованию.

Все обследованные больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 году и этическими стандартами Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ.

По итогам проведенного детального клиничко-психопатологического анализа была разработана клиничко-психопатологическая дифференциация маниакально-бредовых состояний, протекающих с бредом величия, в результате которой было выделено три варианта, из которых первый и второй удовлетворяли критериям МПС, а третий им не соответствовал, ограничиваясь рамками маниакально-бредового состояния с бредом величия.

1. С преобладанием острого чувственного бреда восприятия (I группа) (23 больных – 32,8%), при котором в структуре маниакального аффекта преобладала благодушно-приподнятый фон настроения с идеаторным возбуждением и возникновением на его высоте «скачки идей». В дальнейшей динамике синдрома маниакальный аффект видоизменялся, приобретая характер лабильности, появлялись растерянность, недоумение, экзальтация. Бредовая составляющая синдрома характеризовалась преобладанием неаффективного бредообразования над аффективным с развитием сверхценных идей преувеличенной самооценки, которые в дальнейшем трансформировались в бредовые идеи переоценки собственной личности вплоть до идей величия с доминированием острого чувственного бреда восприятия (бред инсценировки с ложными узнаваниями, бред особого значения и антагонистический бред) и синдрома Кандинского-Клерамбо, в том числе в его инвертированном варианте. На высоте психоза идеи величия приобретали мегаломанический (фантастический) характер, вплоть до идей мессианства, происходило изменение само-

идентификации с нарушением восприятия образа психического «Я».

2. С преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда (II группа) (31 больных – 44,3%), при котором маниакальный аффект отличался чертами атипичности: гневливостью, психопатоподобным поведением, расторможенностью влечений, злоупотреблением алкоголем и ПАВ со слабо выраженной или отсутствующей идеаторной ускоренностью. Собственно приподнятого фона настроения с весельем и эйфорией, как правило, не отмечалось. Бредовой компонент синдрома характеризовался исключительно неаффективными механизмами бредообразования и включал в себя малосистематизированные интерпретативные идеи преследования и воздействия и психические автоматизмы, сочетавшиеся с эпизодами чувственного бреда восприятия при сравнительно малой выраженности или отсутствии симптомов бреда воображения. Симптоматика синдрома Кандинского-Клерамбо достигала степени «полного овладения». В этот период содержание бредовых идей приобретало характер бреда величия с мегаломанической фабулой, появлялись характерные изменения самоидентификации психического «Я», в которых, в отличие от I-го варианта, больные идентифицировали себя как данность без идеаторной разработки, что «подтверждалось» фабулой чувственного бреда и псевдогаллюцинациями. В отличие от I-го варианта, идеи мессианства, особых способностей трактовались больными в рамках концепции «избранности навязанного им пути», расценивались как вынужденные и неизбежные с осознанием жертвенности.

3. Кроме того, была выделена группа больных, перенесших маниакально-бредовые состояния с преобладанием наглядно-образного бреда воображения, сочетавшегося с идеями величия (III группа) (16 больных – 22,9%), которые не удовлетворяли критериям МПС и не сопровождалась явлениями измененного самосознания психического «Я». Маниакальный аффект характеризовался относительной гармоничностью триады с преобладанием в тимическом компоненте оптимизма, повышенной активности и общительности, чувством самодовольства, самоуверенности. Идеаторная ускоренность никогда не достигала крайней степени, не доходила до уровня «скачки идей». Развитие бреда завышенной самооценки происходило в тесной связи с аффективной (маниакальной) симптоматикой. Отмечалось преобладание аффективных механизмов бредообразования с бредом воображения. Лишь на высоте приступа формировались картины острого чувственного наглядно-образного бреда восприятия. Идеи величия характеризовались относительно конкретной, «приземленной» бытовой фабулой, не достигая мегаломанического масштаба и ограничивались самовозвеличиванием своих способностей, деятельности и не сопровождалась изменением само-

сознания психического «Я». Острый чувственный бред восприятия отличался неразвернутостью, динамичностью, отсутствием четкой бредовой концепции и отражал фабулу самовозвеличивания больных. В большинстве случаев содержание бреда сохраняло конгруэнтный аффекту характер.

Иммунологические показатели определяли в сыворотке периферической крови. Образцы цельной крови, взятой натощак, центрифугировали при 700 g при +4°C в течение 15 минут. Сыворотку замораживали при -20°C и хранили не более 1 месяца. Энзиматическую активность ЛЭ определяли спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутокси-карбонил-аланин-β-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин×мл [2]; функциональную активность α1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом по степени торможения ВАЕЕ-эстеразной активности трипсина определенным количеством исследуемой сыворотки и оценивали в ингибиторных единицах/мл (ИЕ/мл) [10]. Определение уровня аутоантител к нейроантигенам S-100B и ОБМ («Sigma», США) проводили иммуноферментным методом в модификации [8]. Титр антител условно оценивали в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.). Здоровым контролем служили 70 здоровых женщин без каких-либо признаков психической и соматической патологии, сопоставимых по возрасту с пациентками исследуемых групп.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica-10. Проверка на нормальность проведена методом Шапиро-Уилка. В виду того, что анализируемая выборка не соответствовала закону нормального распределения, полученные данные были проанализированы с помощью непараметрических статистических методов. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных размахов – Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения групп использовали непараметрический дисперсионный критерий Краскела-Уоллиса. Парные сравнения групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой на множественность сравнений.

Результаты исследования

Результаты клинического обследования по шкалам PANSS и YMRS представлены в табл. 1. Межгрупповое сравнение, проведенное с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, выявило статистически значимые различия между группами пациентов по субшкале позитивных симптомов (H=2, df=11,9, p=0,0027) и общему баллу шкалы PANSS (H=2, df=10,13, p=0,0063), при этом наибольшие значения были характерны для II группы. Парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни выявило наиболее высокие значения балла по субшкале позитивных симптомов и общей оценке по PANSS в I (U=72,0, Z=3,2, p=0,001 и

U=78,5, Z=3,01, p=0,002) и II группах (U=136, Z=2,5, p=0,011 и U=127, Z=2,7, p=0,006) по сравнению с III группой. Для контроля ошибки I типа была использована поправка на множественность сравнений [9] и рассчитан новый критический уровень значимости, равный $p^1 = 1 - 0,95^{1/n} = 1 - 0,983 = 0,017$. Все полученные результаты превышали критическое значение p^1 , то есть были приняты за статистически значимые.

Во II группе также выявлена тенденция к повышению балла по шкале негативных симптомов по сравнению с I (U=256,5, Z=1,74, p=0,08) и III группами (U=173, Z=1,67, p=0,09).

В ходе проведенного иммунологического исследования во всех обследованных группах пациентов выявлена активация иммунной системы в виде статистически значимого повышения активности воспалительных маркеров сыворотки крови – ЛЭ и а1-ПИ ($p < 0,001$ для всех групп) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ для всех групп). II группа отличалась также достоверно более высоким по сравнению с контролем уровнем антител к белку S-100B ($p < 0,03$), в то время как в I группе выявлена лишь тенденция к повышению данного показателя ($p = 0,07$). Значимых изменений по уровню аутоантител к основному белку миеллина ни в одной из групп выявлено не было. Следует отметить также значительный разброс значений всех исследуемых показателей внутри групп с МПС (табл. 2).

Проведенное сравнение групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса выявило статистически значимые различия по двум иммунологическим показателям – активности ЛЭ (H=6,14, df=2, p=0,046) и уровню аутоантител к белку S-100B (H=6,39, df=2, p=0,041) с большими значениями этого показателей во II группе. Проведенное сравнение групп с использованием критерия Манна-Уитни показало, что значимые отличия наблюдались только между II и III группами больных (U=140, Z=2,38, p=0,016 для ЛЭ и U=138, Z=2,46, p=0,012 для а-S100B).

Таким образом, с учетом поправки на множественность сравнений можно заключить, что активность лейкоцитарной эластазы, а также уровень аутоантител к S-100B у пациентов с клинически наиболее тяжелым вариантом МПС, протекающим с малосистематизированным интерпретативным бредом, статистически выше, чем у пациентов с маниакально-бредовыми состояниями, но не отличается от такового у больных с острым чувственным бредом (U=269, Z=1,5, p=0,12 и U=289,5, Z=1,17, p=0,24) с учетом критического уровня статистической значимости, равного 0,017. Графическое изображение полученных результатов представлено на рисунке.

Поиск клинко-биологических взаимосвязей между исследуемыми иммунологическими параметрами и клинической оценкой пациентов по используемым оценочным шкалам не выявил значимых

Таблица 1

Психометрическая оценка больных с маниакально-бредовыми состояниями Me [Q₁; Q₃]

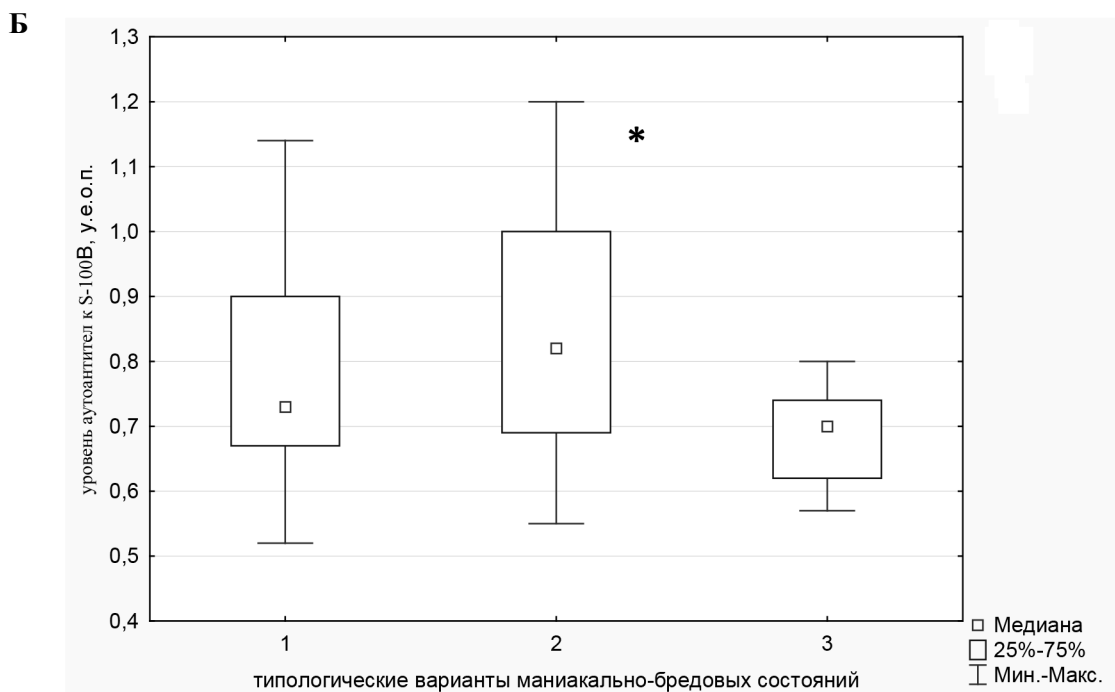
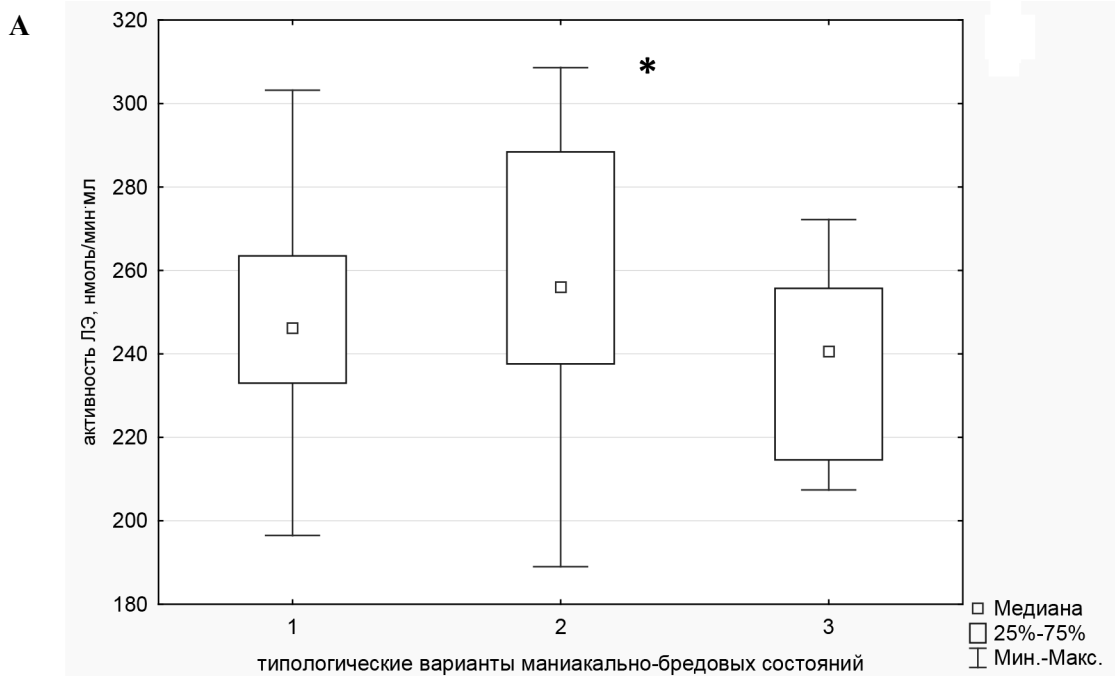
Группы обследуемых:	PANSS pos	PANSS neg	PANSS tot	PANSS score	YMRS
I группа (n=23)	32 [25; 35] p ¹ =0,001	16 [13; 24] p ¹ =0,85	47 [37; 60] p ¹ =0,15	97 [88; 106] p ¹ =0,002	39 [32; 43] p ¹ =0,85
II группа (n=31)	28 [21; 32] p ¹ =0,011	21 [17; 32] p ¹ =0,09	44 [34; 51] p ¹ =0,37	96 [84; 106] p ¹ =0,006	41 [35; 45] p ¹ =0,85
III группа (n=16)	21,5 [12,5; 27]	16 [12; 23]	40 [30; 49,5]	80 [63; 92,5]	41 [33; 48]
p ²	p=0,12	p=0,08	p=0,5	p=0,83	p=0,27

Примечания: p¹ – значимость различий по отношению к III группе (с маниакально-бредовыми состояниями без парафрений); p² – между I и II группами (с различными типами маниакально-парафренных состояний).

Таблица 2

Воспалительные и аутоиммунные маркеры сыворотки крови пациентов с различными типами маниакально-бредовых состояний по сравнению с контрольными показателями Me [Q₁; Q₃]

Группы обследуемых:	ЛЭ (нмоль/мин·мл)	а1-ПИ (ИЕ/мл)	а-S-100B (у.е.о.п.)	а-ОБМ (у.е.о.п.)
Контрольная группа (n=70)	180 [160,2; 200,3]	30 [25,1; 35,2]	0,7 [0,65; 0,8]	0,68 [0,63; 0,77]
I группа (n=23)	246,2 [233,3; 263,5] p<0,001	45,3 [35,4; 51,8] p<0,001	0,73 [0,52; 1,14] p=0,07	0,77 [0,55; 1,3] p=0,1
II группа (n=31)	256 [237,6; 288,4] p<0,001	47,1 [36,3; 55] p<0,001	0,82 [0,69; 1,0] p=0,029	0,7 [0,66; 0,91] p=0,1
III группа (n=16)	240,5 [214,6; 255,7] p<0,001	42,8 [37,8; 47,2] p<0,001	0,71 [0,62; 0,74] p=0,59	0,68 [0,61; 0,76] p=0,25



Квартильная диаграмма активности лейкоцитарной эластазы (а) и уровня аутоантител к S-100B (б) у пациентов с различными типами маниакально-бредовых состояний

Примечания: * – значимость различий по отношению к III группе (при $p < 0,02$).

корреляций ни в одной из исследованных групп. В качестве одного из возможных путей решения этой задачи количественные значения величин выборки по каждому исследуемому иммунологическому показателю были разделены на две категории: с нормальным (1-я подгруппа) и повышенным (2-я подгруппа) относительно контроля значением показателя. Выделенные подгруппы сравнивали по степени выраженности основных психопатологи-

ческих симптомов (шкала PANSS), а также маниакальных симптомов (шкала YMRS).

Оказалось, что повышение активности ЛЭ в сыворотке крови пациентов ассоциируется с увеличением суммарного балла по шкале PANSS ($U=241$, $Z=2,45$, $p=0,014$). Показано также, что повышение уровня аутоантител к нейроантигенам ассоциируется с более высокой степенью выраженности маниакальной симптоматики по шкале YMRS у обследуемых паци-

ентов ($U=442$, $Z=1,99$, $p=0,046$). Таким образом, активность воспалительного маркера ЛЭ и уровень аутоантител к нейроантигенам связаны с тяжестью маниакально-бредовой и маниакально-парафренической симптоматики.

Для того, чтобы провести иммунологическую дифференциацию маниакально-парафренических состояний, условно было выделено три уровня активации иммунной системы:

1-й уровень – умеренное повышение активности воспалительных маркеров (значения, соответствующие 75–95 перцентилю в контрольной группе);

2-й уровень – выраженное повышение активности воспалительных маркеров (выше 95 перцентилей контрольной группы);

3-й уровень активации – повышение активности как воспалительных, так и/или аутоиммунных маркеров (выше 75 перцентилей в контроле).

Далее в каждой типологической группе была определена частота встречаемости выделенных спектров иммунологических показателей (иммунотипов) (табл. 3).

В I группе пациентов, характеризующейся преобладанием в клинической картине острого чувственного бреда восприятия, в 26,1% случаев наблюдалось умеренное, а в 34,8% – выраженное повышение активности воспалительных маркеров. У 39,1% пациентов был выявлен аутоиммунный компонент.

II группа пациентов с наличием малосистематизированного интерпретативного бреда отличалась более высокой частотой встречаемости аутоиммунного компонента (в 54,8% случаев), то есть выявления в крови пациентов повышенного уровня аутоантител к одному или двум исследованным нейроантигенам. У остальных пациентов в 29% случаев наблюдалось выраженное повышение активности воспалительных маркеров и лишь в 16,2% – умеренное.

В III группе наблюдалась активация только воспалительных реакций с преобладанием выраженного повышения более чем в 60% случаев. Пациентов с аутоиммунным компонентом в этой группе выявлено не было.

Таким образом, у больных, перенесших маниакально-бредовые состояния с преобладанием на-

глядно-образного бреда воображения, сочетавшегося с идеями величия, которые не удовлетворяли критериям МПС, выявлена преимущественно активация воспалительных реакций с выраженным повышением активности воспалительных маркеров в сыворотке крови (60%).

В то же время пациенты с маниакально-парафреническими состояниями характеризовались повышением не только воспалительных, но и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови. Однако, их соотношение внутри групп было неодинаковым. Так, у большинства больных с клинически наиболее легким вариантом МПС, сопровождающимся острым чувственным бредом восприятия, было выявлено умеренное повышение активности маркеров воспаления. У большинства пациентов с наиболее тяжелым типом МПС с малосистематизированным интерпретативным бредом наблюдалась преимущественно выраженная активация воспалительных реакций, а также большая частота встречаемости аутоиммунного компонента к нейроантигенам.

Обсуждение

Проведенный психопатологический анализ позволил установить неоднородность маниакально-парафренических состояний, протекающих с картиной бреда величия, которая касалась как механизмов бредообразования, так и особенностей собственно маниакального аффекта в их структуре.

В I-м типе МПС отмечалось преимущественно неаффективное бредообразование с доминированием на высоте состояния бреда воображения и восприятия. Во 2-м типе МПС отмечалось исключительно неаффективное бредообразование с сочетанием бреда восприятия и интерпретативного бреда.

Маниакальный аффект в I-м типе характеризовался доминированием идеаторной ускоренности, а во 2-ом – отличался выраженной атипичностью с преобладанием гневливости и психопатоподобных нарушений.

Установлено, что маниакально-бредовые состояния, не имевшие признаков парафрении, характеризовались преимущественно аффективным механизмом бредообразования и незначительным удельным весом бреда воображения на высоте психоза, а также относительной гармоничностью маниакального аффекта.

Представленная типология маниакально-парафренических состояний, основанная на характеристике собственно маниакального аффекта и бредовых расстройств, выступающих во взаимосвязи друг с другом в каждом из выделенных типов, несет дифференцированную диагностическую информацию о психическом состоянии больных и, предположительно, имеет различную прогностическую значимость.

В ходе проведенного иммунологического исследования показано, что иммунная система вовле-

Таблица 3

Распределение пациентов с различными типами маниакально-бредовых состояний по уровню активации иммунной системы (иммунотипам)

Уровень активации иммунной системы	I группа	II группа	III группа
Умеренное повышение воспалительных маркеров	26,1%	16,2%	37,5%
Выраженное повышение воспалительных маркеров	34,8%	29,0%	62,5%
Повышение воспалительных и аутоиммунных маркеров	39,1%	54,8%	0%

чена в патогенез маниакально-бредовых состояний. Выявленные закономерности свидетельствуют, что уровень активации иммунной системы может использоваться для оценки активности текущего патологического процесса в мозге пациентов с маниакально-бредовыми (в т.ч. маниакально-парафреничными) психозами.

Впервые выявлены качественные и количественные различия в спектрах иммунологических показателей у пациентов с различной типологической структурой маниакально-парафреничных психозов: уровень активации иммунной системы нарастает с утяжелением психопатологической симптоматики – от маниакально-бредовых состояний с преобладанием наглядно-образного бреда воображения с идеями величия до маниакально-парафреничных психозов, сопровождающихся преобладанием мало-систематизированного интерпретативного бреда.

Впервые показано, что для маниакально-бредовых состояний, не имеющих признаков парафрении, характерна активация только воспалительных реакций (по активности воспалительных медиаторов ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ). Маниакально-парафреничные состояния как наиболее тяжелый вариант маниакально-бредовых расстройств сопровождаются активацией не только воспалительных, но и аутоиммунных реакций с нарастанием уровня аутоантител к белку S-100, ассоциированного с тяжестью маниакальной симптоматики.

По мнению ряда авторов, клинико-психопатологические особенности маниакально-парафреничных состояний отражают различные уровни поражения психической деятельности при эндогенных психозах, тем самым позволяя уточнить прогноз и характер течения болезни [11, 13, 20]. Выявленная взаимосвязь уровня активации иммунной системы с тяжестью клинической симптоматики пациентов с разными типами маниакально-бредовых состояний, в частности, впервые выявленная ассоциация высокого уровня аутоантител к белку S-100B с выраженностью маниакальных симптомов, может служить дополнительным подтверждением данного высказывания.

Полученные данные согласуются с работами других исследователей, свидетельствующих о повышении содержания в сыворотке крови больных шизофренией воспалительных медиаторов (цитокинов, острофазных белков, оксида азота, свободных радикалов, комплемента) [21, 25]. Существует предположение, что активация воспалительных реакций в крови больных шизофренией может определяться так называемым воспалительным «биотипом», обусловленным повышенной экспрессией цитокинов в мозге [19].

Приведенные результаты подтверждают выявленную нами ранее взаимосвязь лейкоцитарной эластазы с остротой патологического процесса в мозге у пациентов с эндогенными психозами с различной синдромальной структурой приступа [4, 11]. ЛЭ явля-

ется мощным протеолитическим ферментом, обладающим свойствами медиатора воспаления. Выделение эластазы из азурофильных гранул нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций, включая некоторые цитокины (например, TNF α) [30]. ЛЭ способна оказывать гидролизующее действие в отношении гемоглобина и многих белков плазмы крови, в том числе факторов коагуляции, фибринолиза, калликреинкининовой системы и комплемента [15]. Показано индуцирующее влияние этой протеазы на продукцию IL-6, IL-8, колониестимулирующего фактора [18]. Расщепляя коллаген и эластин эндотелия сосудов, в ряде случаев лейкоцитарная эластаза может выступать в качестве мощного деструктивного фактора в отношении сосудистой проницаемости, включая сосуды ГЭБ. Регулятором её активности является $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор, белок острой фазы воспаления, нейтрализующий ЛЭ и тем самым предотвращающий избыточное повреждение тканей в органах-мишенях при воспалении [22]. Однако, несмотря на значительные антипротеазные резервы, реализуемые посредством $\alpha 1$ -ПИ, в организме существуют механизмы, помогающие нейтрофилам реализовать свой деструктивный потенциал. Так, например, лейкоцитарная эластаза, связавшаяся с эластином экстрацеллюлярного матрикса, становится неуязвимой для $\alpha 1$ -ПИ [27]. Нарушение соотношения между уровнем ингибитора и активностью ЛЭ является неблагоприятным фактором развития и поддержания тканевого повреждения в мозге.

Появление в крови обследуемых больных с маниакально-парафреничной симптоматикой высокого уровня антител к белку S-100B, являющимся общепризнанным маркером повреждения нервной системы, свидетельствует о тяжелом уровне поражения ЦНС [12]. Известно, что влияние белка S-100B на мозг напрямую зависит от его концентрации в ЦНС. В наномолярных концентрациях этот белок стимулирует рост и дифференцировку нейронов и астроцитов, оказывая нейротрофический эффект. В микромолярных концентрациях он действует как нейротоксин, индуцируя апоптоз нейронов и клеток глии, производство провоспалительных цитокинов, индуцибельной NO-синтазы (iNOS), а также некоторых иммунных маркеров микроглии, включая циклооксигеназу-2 (COX-2) и простагландин E2 (PGE2), то есть участвует в нейровоспалении [16, 28]. Показано, что высокая концентрация белка S-100B в крови больных шизофренией может сохраняться даже после перенесенного психотического приступа, что может свидетельствовать о прогрессивности деструктивных изменений [24]. Повышение уровня в крови больных с маниакально-бредовыми состояниями уровня аутоантител к S-100B может быть свидетельством нарушения процессов нейропластичности в мозге, повышенной экспрессии белка и активации астроцитов при вовлечении мозга в системную воспалительную реакцию,

а также повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [33, 35, 36]. Предположительно, циркулирующие в крови больных антитела оказывают нейротропный эффект и могут нарушать функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, что клинически проявляется в виде различных когнитивных и поведенческих нарушений у пациентов с выделенными типами психозов.

Заключение

Выявленный в настоящей работе уровень активности иммунной системы является нейробиоло-

гической основой для дифференциальной диагностики различных типов маниакально-бредовых и маниакально-парафренических психозов, протекающих с бредом величия, что, вероятно, может служить критерием для разработки новых подходов к терапии подобных состояний.

Дальнейшее изучение специфики нейроиммунологической картины разработанной типологической дифференциации данных вариантов психозов позволит детализировать их клиническую типологию и определить иммунологические маркеры для прогностической оценки этих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

- Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Шушпанова О.В., Отман И.Н., Ключник Т.П. Возможности использования некоторых иммунологических показателей для оценки тяжести клинического состояния пациентов с начавшейся в детском возрасте шизофренией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. № 2ю С. 85–89 doi:10.17116/jnevro20161162185-89
- Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопросы медицинской химии. 1994. Т. 406 № 3. С. 20–25.
- Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столяров С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Ключник Т.П. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям // Журнал Психическое Здоровье. 2017. № 1. С. 11–18.
- Зозуля С.А., Сиряченко Т.М., Каледа В.Г., Дупин А.М., Омельченко М.А., Отман И.Н., Ключник Т.П. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с маниакальным и депрессивным аффектом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011. № 12. С. 63–67.
- Ключник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 2. С. 64–69.
- Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Абрамова Л.И., Столяров С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. № 2. С. 37–41.
- Ключник Т.П., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Дупин А.М., Каледа В.Г. Возможность использования иммунологических показателей для оценки риска манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими расстройствами юношеского возраста // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. № 10. С. 97–101.
- Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В. и соавт. Динамика содержания антител к нейроантигенам в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008. № 8. С. 61–64.
- Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. 2008. № 3. С. 50–58.
- Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы медицинской химии. 1979. № 4. С. 494–499.
- Сизов С.В., Зозуля С.А., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Клинико-психопатологические и иммунологические разновидности маниакально-парафренических состояний в рамках приступообразного течения эндогенных психозов // Неврологический вестник (журн. им. В.М.Бехтерева). 2018. № 1. С. 102–105.
- Петрова Н.Н., Воинкова Е.Е., Дорофейкова М.В. Динамика и роль маркеров повреждения головного мозга в шизофреническом процессе (аналитический обзор) // Российский психиатрический журнал. 2014. № 1. С. 43–49.
- Субботская Н.В. Психопатология острого парафренического синдрома и его типологические варианты // Психиатрия. 2005. № 5. С. 26–31.
- Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жиров Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М.: Медицина, 1999. 416 с.
- Яровая Г.А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения эластазы из панкреатической железы и полиморфноядерных лейкоцитов // Лабораторная медицина. 2006. № 8. С. 3–10.
- Adami C., Sorci G., Blasi E. et al. S100B Expression in and effects on microglia // *Glia*. 2001. Vol. 33. P. 131–144.
- Appelbaum P., Clark Robbins P., Roth Loren H. Dimensional Approach to Delusions: Comparison Across Types and Diagnoses // *Am. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 156.1938-1943. DOI: 10.1176/ajp.156.12.1938
- Bédard M., McClure C.D., Schiller N.L., Francoeur C., Cantin A., Denis M. Release of interleukin-8, interleukin-6, and colony-stimulating factors by upper airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. N 9. P. 455–462.
- Boerrieger D., Weickert T.W., Lenroot R., O'Donnell M., Galletly C., Liu D., Burgess M., Cadiz R., Jacomb I., Catts V.S., Fillman I S.G., Shannon Weickert C. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14:188. DOI 10.1186/s12974-017-0962-y
- Casanova M. The Pathology of Paraphrenia // *Curr. Psychiatry Rep.* 2010. 12:196–201. DOI 10.1007/s11920-010-0108-8.
- Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B., Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(3): 258–270. doi:10.1016/S2215-0366(14)00122-9.
- Gettins P.G. Serpin structure, mechanism, and function // *Chem. Rev.* 2002. Vol. 102, N 12. P. 4751–4804.
- Knowles R., McCarthy-Jones S., Rowse G. Grandiose delusions: A review and theoretical integration of cognitive and affective perspectives // *Clin. Psychol. Rev.* 2011. Vol. 31(4):684–696. DOI 10.1016/j.cpr.2011.02.009.
- Mane-Damas M., Hoffmann C., Zong S., Tan A., Molenaar P.C., Losen M., Martinez-Martinez P. Autoimmunity in psychotic disorders. Where we stand, challenges and opportunities // *Autoimmunity Rev.* 2019. Vol. 18: 102348 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102348>
- Miller B.J., Culpepper N., Rapaport M.H. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2014. N 7. P. 223–230.
- Mohammadi A., Rashidi E., Amooeian V.G. Brain, Blood, Cerebrospinal Fluid, and Serum Biomarkers in Schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2018. Vol. 265. P. 25–38 doi:10.1016/j.psychres.2018.04.036
- Morrison H.M., Welgus H.G., Stockley R.A., Burnett D., Campbell E.J. Inhibition of human leukocyte elastase bound to elastin: relative ineffectiveness and two mechanisms of inhibitory activity // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1990. N 2. P. 263–269.
- Najjar S., Pearlman D.M., Alper K., Najjar A., Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness // *J. Neuroinflammation* 2013. Vol. 43. P. 1–24
- Picardi A., Fonzi L. Delusional themes across affective and non-affective psychoses // *Front psychiatry*. 2018. Vol. 5. N 9. P. 132. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00132>
- Rainger G.E., Rowley A., Nash G.B. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents // *Blood*. 2008. Vol. 92. P. 4819–4827.
- Tomasik J., Rahmoune H., Guest P.C., Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 176. С. 3–13 <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>
- Uptegrove R., Khandaker G.M. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia *Curr Top Behav Neurosci*. 2019; doi: 10.1007/7854_2018_88. [Epub ahead of print]
- Xia M., Abazyan S., Jouroukhin Y., Pletnikov M. Behavioral sequelae of astrocyte dysfunction: focus on animal models of schizophrenia // *Schizophrenia Res.* 2016. Vol. 176. P. 72–82. <http://>

- dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.044
34. Watkins C.C., Andrews S.R. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 176. P. 14–22 <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018>
35. Whelan R., Clair D.S., Mustard C.J., Hallford P., Wei J. Schizophrenia

- Bulletin Study of Novel Autoantibodies in Schizophrenia. 2018. Vol. 44, N 6. P. 1341–1349. doi:10.1093/schbul/sbx175
36. Yelmo-Cruz S., Armando L., Morera-Fumero A.L., Abreu-González P. S-100B and schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 67. P. 67–75 doi:10.1111/pcn.12024

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ (В ТОМ ЧИСЛЕ МАНИАКАЛЬНО-ПАРАФРЕННЫХ) СОСТОЯНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С БРЕДОМ ВЕЛИЧИЯ

С.А. Зозуля, С.В. Сизов, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник

Цель исследования: клиничко-иммунологическая дифференциация маниакально-бредовых (в т.ч. маниакально-парафреничных) состояний, протекающих с проявлениями бреда величия, с последующим выявлением спектров иммунологических показателей (иммунотипов), характерных для выделенных типов психозов. **Материал и методы:** Обследовано 70 пациенток женского пола в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст – 31,5±8,5 лет) с диагностированными маниакально-бредовыми и маниакально-парафреничными состояниями в рамках приступообразного течения эндогенных психозов (рубрики F20.00, F20.01, F20.02, F25.2 F31.2 по МКБ-10). Все пациентки находились в остром психотическом состоянии. Психометрическая оценка проведена с помощью шкал PANSS и YMRS. В результате клиничко-психопатологической дифференциации выделено три группы пациенток: I группа – с преобладанием острого чувственного бреда восприятия (n=23), II группа – с преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда (n=31), III группа – с преобладанием наглядно-образного бреда воображения, сочетавшегося с идеями величия (n=16). В сыворотке крови определяли активность воспалительных маркеров – лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и a1-протеиназного ингибитора (a1-ПИ), а также уровень аутоантител к нейроантигенам S-100B и ОБМ. Контрольную группу

составили 70 здоровых женщин без признаков психической и соматической патологии. **Результаты:** Выявлены качественные и количественные различия в спектрах иммунологических показателей у пациенток с различной типологической структурой маниакально-бредовых психозов: уровень активации иммунной системы нарастает с утяжелением психопатологической симптоматики - от маниакально-бредовых состояний с преобладанием наглядно-образного бреда воображения с идеями величия до маниакально-парафреничных психозов, сопровождающихся преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда. Повышение активности ЛЭ ассоциируется с утяжелением психопатологической симптоматики по PANSS (p=0,014), а высокий уровень аутоантител к нейроантигенам – со степенью выраженности маниакальных симптомов по YMRS (p=0,046). **Выводы:** Выявленный уровень активации иммунной системы является нейробиологической основой для дифференциальной диагностики различных типов маниакально-бредовых психозов, что, вероятно, может служить критерием для разработки новых подходов к терапии данных состояний.

Ключевые слова: маниакально-бредовые состояния, маниакальная парафрения, бред величия, лейкоцитарная эластаза, аутоантитела к S-100B.

CLINICO-PSYCHOPATHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF MANIC-DELUSIONAL (INCLUDING MANIC-PARAPHRENIC) CONDITIONS WITH GRANDIOSE DELUSION

S.A. Zozulya, S.V. Sizov, I.V. Oleichik, T.P. Klyushnik

Goal: clinico-immunological differentiation of manic-delusional (including manic-paraphrenic) conditions with grandiose delusion features, with subsequent identification of common for these types of psychosis immunological parameters spectra (immunotypes). **Material and method:** 70 female patients, aged 19 to 53 years (average age 31,5±8,5 years) with diagnosed manic-delusional and manic-paraphrenic conditions within recurrent endogenous psychoses (ICD-10 codes F20.00, F20.01, F20.02, F25.2 and F31.2). All patients were acute psychotic. Their mental condition was assessed with PANSS and YMRS scales. According to clinico-psychopathological characteristics, the patients were divided into three groups: (1) with prevalent acute sensual delusion of perception (N=23); (2) with prevalent poorly systematized delusion of reference (N=31); and (3) with prevalent picturesque delusion, combined with ideas of grandiosity (N=16). Activity of inflammation markers – leukocyte elastase (LE) and A1-proteinase inhibitor (a1-PI) – were measured in serum, and also the S-100B autoantibodies and anti-MBP levels. Control group consisted of 70 healthy women without

mental or physical disorders. Results show qualitative and quantitative differences in immunological spectra of patients with different structure of manic-delusional psychosis: activation of immune system seems to increase with severity of psychopathological symptoms – from manic-delusional conditions with prevalent picturesque delusion with ideas of grandiosity to manic-paraphrenic psychosis with prevalent poorly systematized delusion of reference. The authors report an association between increased LE activity and increased severity of symptoms measured by PANSS (p=0,014), and also between high levels of autoantibodies to neuroantigens and severity of manic symptoms according to YMRS (p=0,046). **Conclusion:** the reported activation level of the immune system forms a neurobiological basis for differential diagnosis between different types of manic-delusional psychoses and contributes to development of new treatment approaches for these conditions.

Key words: manic-delusional conditions, manic paraphrenia, delusion of grandiosity, leukocyte elastase, S-100B autoantibodies.

Зозуля Светлана Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: s.ermakova@mail.ru

Сизов Степан Владимирович – аспирант отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: sizov.stepan@list.ru

Олейчик Игорь Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Ключник Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: klushnik2004@mail.ru