

За рамками депрессии: расширение роли воспаления при психических расстройствах

Andrew H. Miller. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2020;19(1):108-109.

Тот факт, что воспаление играет важную роль в депрессии, привлек значительное внимание. Тем не менее все больше данных указывают на то, что влияние воспаления на мозг может иметь большее значение в нашей области, внося вклад в симптоматику различных психиатрических расстройств помимо депрессии.

Связь между воспалением и депрессией неоспорима¹. У пациентов с большим депрессивным расстройством выявляется достоверное повышение уровня иммунных молекул, которые, как правило, ассоциируются с хроническим воспалением, включая воспалительные цитокины – такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ)-1 бета и ИЛ-6 – и белки острой фазы, такие как С-реактивный белок (СРБ)².

Повышение уровня воспалительных процессов также обнаруживается в посмертных образцах мозга лиц, страдавших депрессией, включая активацию воспалительных сигнальных путей в паренхиме мозга, миграцию иммунных клеток в мозг и активацию микроглии².

Кроме того, введение воспалительных цитокинов, таких как интерферон (ИФН)-альфа, или воспалительных стимулов, включая вакцинацию против брюшного тифа и эндотоксин, вызывает депрессивные симптомы. Маркеры воспаления, в том числе ИЛ-6 и СРБ, позволяют предсказывать развитие депрессивных расстройств². Наконец, было показано, что блокада воспалительных цитокинов уменьшает депрессивные симптомы, особенно у пациентов с расстройствами аутоиммунного и воспалительного генеза^{3,4}.

Несмотря на то, что эти данные представляют значительный аргумент в пользу наличия особой связи между воспалением и депрессией, повышенный уровень воспаления обнаруживается только в определенной подгруппе депрессивных пациентов, присутствуя у 25–50% из них, в зависимости от выборки^{4,5}. Факторы, способствующие усилению воспаления при депрессии, включают стресс, особенно стресс в раннем возрасте, метаболические факторы, такие как ожирение и метаболический синдром, медицинские заболевания и их лечение, а также терапевтическую резистентность^{2,6}. Так что в лучшем случае лица с депрессией, имеющие повышенный уровень воспаления, представляют собой подтип депрессивных пациентов.

Повышенный уровень воспаления также наблюдается при многих других психических расстройствах, включая биполярное расстройство, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и шизофрению^{2,7}. Таким образом, воспаление не является связанным напрямую с диагнозом. Действительно, при выраженном воспалении его воздействие на нейромедиаторы и нейронные сети способствует формированию специфических профилей симптомов, которые имеют отношение ко многим психическим расстройствам².

Влияние воспаления на мозг было подтверждено на огромном количестве данных^{1,2}. Воспалительные цитокины и их нисходящие сигнальные пути снижают доступность моноаминов, уменьшая синтез и высвобождение и увеличивая обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина. Путем воздействия на астроциты и микроглию воспалительные цитокины увеличивают высвобождение и уменьшают обратный захват глутамата, способствуя выбросу за пределы синапса избытка глутамата, который может связываться с экстрасинаптическими глутаматными рецепторами, что может приводить к развитию эксайтотоксичности².

Воспалительные цитокины также активируют кинурениновый путь, что приводит к образованию нейроактивных метаболитов, в том числе кинурениновой и хинолиновой кислот, одновременно снижая продукцию факторов роста, таких как нейротрофический фактор головного мозга, способствуя нарушению нейрогенеза и в конечном счете синаптической пластичности^{1,2}.

Учитывая, что традиционные антидепрессанты действуют путем увеличения доступности моноаминов, не оказывают влияния на метаболизм глутамата и их эффективность частично зависит от нейрогенеза, неудивительно, что воспаление связано с терапевтической резистентностью и предсказывает ответ на альтернативные методы лечения, такие как кетамин и электросудорожную терапию.

Воздействие воспаления на нейромедиаторные системы в конечном счете влияет и на нейронные сети (neurocircuitry). Нейровизуализационные исследования показывают, что нейронные сети, регулирующие мотивацию и двигательную активность, а также возбуждение, тревожность и беспокойство, достоверно подвержены данному влиянию². Введение воспалительных стимулов – включая ИФН-альфа, вакцинацию против брюшного тифа и эндотоксин – снижает активность в областях мозга, связанных с вознаграждением, таких как вентральный стриатум и прилежащее ядро, этот эффект связан со снижением метаболизма дофамина, а также увеличением глутамата в базальных ганглиях и сопровождается снижением готовности прилагать усилия с целью получения вознаграждения, в то время как чувствительность к вознаграждению остается неизменной^{2,6}.

Особое значение для психиатрических пациентов имеет то, что эндогенное воспаление, отражаемое повышением СРБ, ассоциируется как со снижением мотивации (ключевой компонент ангедонии), так и с психомоторной заторможенностью в сочетании со снижением функциональной связи вентрального и дорсального стриатума с вентромедиальной префронтальной корой⁸. Некоторые менее известные данные указывают на то, что введение воспалительных стимулов также повышает чувствительность ключевых областей мозга, участвующих в оценке и реагировании на угрозу, включая дорсальную переднюю поясную кору, островок, гиппокамп и амигдалу⁷. Кроме того, эндогенное усиление воспаления, отражаемое СРБ, коррелирует со снижением функциональной связи между префронтальной корой и амигдалой, что связано с симптомами тревоги у психиатрических пациентов.

Следует отметить, что воздействие воспаления на эти специфические нейронные цепи может быть обусловлено эволюционными императивами, способствующими выживанию больных или раненых животных, путем сохранения энергетических ресурсов для иммунометаболических потребностей борьбы с инфекцией и заживления ран посредством ограничения поведения (снижение мотивации и двигательной активности), в то же время обеспечивая защиту таких уязвимых животных от будущих атак (возбуждение, тревожность и беспокойство)². В поддержку этой концепции появляется понимание взаимосвязи между иммунометаболизмом и когнитивными процессами, ответственными за процесс принятия решений и поведенческие приоритеты в контексте воспаления⁶.

Учет очевидной трансдиагностической значимости повышенного воспаления при психиатрических расстройствах создает интригующую возможность того, что широкую

применимость могут иметь методы лечения, нацеленные на воспаление и его последующее воздействие на мозг. Кроме того, учитывая, что пациенты с повышенным воспалением могут быть легко идентифицированы с помощью воспалительных биомаркеров, включая СРБ, мы однозначно готовы к определению симптомокомплексов, связанных с воспалением, таких как ангедония и, возможно, тревога, характерных для различных психиатрических расстройств. Такие стратегии представляют собой важный шаг на пути к индивидуализированной медицине в психиатрии.

Тем не менее, существуют ограничения. Если предполагается лечить расстройства так, как они определяются современной номенклатурой, методы лечения, нацеленные на воспаление и его воздействие на мозг, могут оказаться недостаточными. Например, недавнее исследование показало, что антицитокиновая терапия, направленная на блокирование воспаления, уменьшала ангедонию, но не отличалась от плацебо по влиянию на общие показатели депрессии⁹. Эти результаты показывают, что для наиболее полного использования современных знаний клинические испытания и клиническая практика должны учитывать как уровень воспаления, так и соответствующие профили симптомов, используя терапию поведенческих последствий воспаления, а не расстройства; будь то ангедония при ПТСР, симптомы амотивации при шизофрении или тревога при депрессии.

Хотя на первый взгляд этот подход может противоречить современной клинической практике, которая фокусируется на диагностических категориях, разрешению этих разногласий может способствовать признание того, что разные профили симптомов при любых диагнозах могут быть

обусловлены различными патофизиологическими процессами, такими как воспаление. Кроме того, это может быть стимулом для нашей области перейти от концепции «все под одну гребенку» (one size fits all) к мультимодальному подходу, который учитывает многие факторы, способствующие развитию расстройств, которые мы лечим.

Andrew H. Miller

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

Библиография

1. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.
2. Miller AH, Raison CL. *Nat Rev Immunol* 2016;16:22-34.
3. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R et al. *Mol Psychiatry* 2018;23:335-43.
4. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:31-41.
5. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G et al. *Psychol Med* 2019;49:1958-70.
6. Treadway MT, Cooper JA, Miller AH. *Trends Cogn Sci* 2019;23:435-48.
7. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF et al. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:254-70.
8. Felger JC, Li Z, Haroon E et al. *Mol Psychiatry* 2016;21:1358-65.
9. Salvatore G, Nash A, Bley C et al. Presented at the Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Hollywood, December 2018.

DOI:10.1002/wps.20723

Воспаление влияет на социальное взаимодействие: последствия для психического здоровья

Naomi I. Eisenberger, Mona Moieni. *Inflammation affects social experience: implications for mental health. World Psychiatry* 2020;19(1):109-110.

Одним из прорывных открытий последних двух десятилетий можно назвать тот факт, что воспаление – первая линия защиты иммунной системы от чужеродных агентов – может играть определенную роль в негативных состояниях психического здоровья, таких как депрессия. Например, у лиц с депрессией обнаруживаются более высокие уровни циркулирующих провоспалительных маркеров, а экспериментальное усиление воспаления у здоровых людей может вызвать депрессивное настроение¹.

Одна из причин, по которой воспаление может вызывать депрессивные симптомы, заключается в том, что воспалительные процессы могут сигнализировать мозгу о необходимости начать «болезненное поведение», представляющее собой адаптивную реакцию на болезнь, которая включает такие симптомы, как потеря аппетита, усталость и социальное избегание, что имеет поразительное сходство с характерными чертами депрессии.

Но является ли вызванная воспалением депрессия просто функцией торможения, сопровождающей болезнь, или воспаление действительно играет особую и большую роль в психологических и социально-эмоциональных изменениях, которые часто сопровождают депрессию? Все больше доказательств демонстрируют, что воспаление играет роль не только в болезненном поведении, но и в усилении чувства социальной разобщенности и в изменении чувствительности к социальному окружению. Исследование того, как

воспаление влияет на переживание социального взаимодействия, может быть ключом к лучшему пониманию многих психических расстройств, включающих изменение социальной чувствительности.

Чтобы исследовать причинное влияние воспаления на социальный опыт, исследователи использовали парадигму воспалительного стимула, в которой участникам случайным образом назначалась инъекция эндотоксина, бактериального агента, вызывающего ограниченную по времени воспалительную реакцию, или инъекция плацебо.

В первом исследовании, посвященном изучению социально-эмоциональных последствий этого воспалительного стимула у людей, участники, подвергшиеся воздействию эндотоксина, демонстрировали не только сниженное настроение, но и усиление чувства социальной разобщенности. Более того, усиленное чувство социальной разобщенности опосредовало связь между воспалением и сниженным настроением¹. Этот основной результат был воспроизведен в последующем исследовании с большей выборкой, где также обнаружилось, что вызванные воспалением чувства социальной разобщенности были усилены у лиц женского пола².

Эти результаты показывают, что воспаление является мощным организатором социальной активности. Но почему это так? Хотя может показаться удивительным, что активность иммунной системы может влиять на переживание социального взаимодействия, эта необычная связь может