УДК: 616.89-092.18:615.851

О.О. ХАУСТОВА, д. мед. н., професор

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Нейроімуноендокринологія: сучасний погляд на психосоматичний діалог людини зі стресом

Резюме

Стаття присвячена оцінці з точки зору психосоматичної медицини місця, ролі та взаємодії стресу та нервової, імунної та ендокринної систем у патогенезі хронічних психічних та соматичних неінфекційних та інфекційних захворювань. Дано поняття дифузної нейроімуноендокринної системи (DNIES) як універсальної системи реагування, контролю й захисту організму. Приділено увагу необхідності комплексного менеджменту пацієнтів із залученням психотерапевтичних та медико-психологічних заходів. Розглянуто можливі фармакотерапевтичні стратегії терапії тривожних розладів.

Ключові слова: нейроімуноендокринологія, стрес, депресія, тривога, імунна система, психотерапія, фармакотерапія

Психосоматика і психонейроімуноендокринологія

Згідно з сучасними поглядами психосоматична медицина є холістичним методом лікування та наукою про взаємовідношення та взаємовплив психічних і соматичних процесів, що тісно пов'язують людину з оточуючим середовищем [1, 2, 4, 5]. Принцип єдності тілесного і психічного – це основа психосоматичної медицини та одночасно підґрунтя сучасної біопсихосоціальної парадигми в медицині в цілому. Очевидно, межа між «органічними» і «функціональними» розладами діяльності внутрішніх органів і систем є досить невизначеною, і в клінічній медицині все більш затверджується точка зору, що коло суто «тілесних» порушень скорочується.

В сучасній термінології перекликаються описи біопсихосоціальної та діатез-стресової моделі. За цією моделлю біологічний діатез, або біологічна уразливість стає захворюванням тільки за умови впливу стресорів – несприятливих психологічних та соціально-психологічних факторів. Шкідливі психічні фактори зустрічаються практично завжди в соціально-психологічній сфері сучасної цивілізації. Генетично зумовлена норма реакції має еволюційно-історичний пристосувальний характер, вона може «не встигати» за новими темпами змін оточуючого людину середовища. Саме це є важливим чинником розвитку «хвороб цивілізації», значна частина яких належить до психосоматозів [2–5].

Сучасне поняття психосоматичних розладів значно перевищує межі «класичних психосоматозів». Якщо раніше до психосоматичних захворювань відносили сім нозологічних одиниць: ессенціальну гіпертензію, тиреотоксикоз, нейродерміт, бронхіальну астму, деякі форми ревматоїдного артриту, виразковий неспецифічний коліт і виразкову хворобу [5], то в даний час до регістру психосоматичного реагування включено розповсюджені захворювання серцево-судинної системи, велику кількість захворювань опорно-рухового апарату, шкіри, урогенітальної сфери, мігрені тощо. Звідси закономірний інтерес до психологічних і соціальних аспектів хронічних неінфекційних та інфекційних захворювань, ролі емоційних факторів у їх етіопатогенезі та характері перебігу. Стрес вже давно визнано передбачуваним модулятором імунітету. Реакція на стрес, теоретично стереотипна за своєю природою, може призвести до різних наслідків відповідно до активності мозку, поведінки, імунітету і глюкокортикоїдного рівня.

Для сучасної медицини типовим є екстраполювання спеціалізованої психіатричної допомоги у загальну практику, що зумовлено збільшенням частоти психічних розладів у соматично хворих, недостатньою ефективністю їх діагностики і негативним впливом психопатологічної складової на прояви і перебіг соматичного захворювання, а також необхідністю розробки та застосування адекватних лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів, заснованих на комплексному холістичному міждисциплінарному підході [1–3].

Позиція цілісності живої речовини («холізму» за Я. Сметсом) була основним принципом багатьох філософських напрямів, загально-біологічних та медичних поглядів. Вона простежується в уявленнях Гіппократа про метаболічні процеси, в концепції Р. Вірхова. На даний час поняття цілісності в біології та медицині стає все більш важливим принципом оцінки здоров'я і репродуктивності, зміни поколінь, захворювань людини, її старіння і смерті. Проте холістичні підходи розбиваються об реальну практику, з якою стикається практична медицина. Виникає проблема співвідношення між цілісністю і частиною цієї цілісності, між єдністю процесу і його порушенням в результаті, скажімо, холоду, радіації, інфекції та інших причин.

Соматичний і психічний, вплив схильності і середовища, фактичний стан оточуючого середовища і його суб'єктивна пере-

О.О. Хаустова, e-mail: 7974247@gmail.com

© О.О. Хаустова, 2017

робка, фізіологічні, психічні і соціальні впливи в їх сукупності і у доповненні один одного – все це має значення в ролі різнобічних впливів на організм, які описуються як «фактори», що взаємодіють між собою. Імунну систему вважають сполучною ланкою у функціональній психосоматичній системі (рис. 1).

Рис. 1. Фактори впливу на стрес-реакцію та її результат

Отже, навіть характер реакції на інфекцію або на перебіг інфекційного захворювання залежить також від емоційних чинників. Диференційовані дослідження імунної системи щодо взаємодії психосоціальних або ендокринних впливів та імунної відповіді свідчать: у аферентній частині імунної системи здійснюється вплив на активацію та інактивацію макрофагів, відбуваються зміни аутоантигенів, причому зміни рівня кортикостероїдів ведуть до блокування макрофагами комплексів антиген–антитіло; у центральній частині імунної системи відбуваються зміни кількості і швидкості ділення імунокомпетентних клітин лімфоїдної тканини, а також метаболізму мембран і порушення специфічних імуноглобулінів.

Відомо, що на фоні збільшення середньої тривалості життя людини перше місце серед основних причин захворювань і смерті замість інфекційних захворювань зайняли хронічні дегенеративні захворювання, які прийнято вважати неінфекційними. Проте експериментальні дані показують, що багато мікроорганізмів – віруси (герпетичні віруси, віруси гепатитів, аденовіруси та інші), бактерії (хламідії, хелікобактер, патогенні бактерії порожнини рота та ін.), а також гриби і паразити – можуть бути етіологічним фактором хронічних дегенеративних захворювань, таких як атеросклероз, деякі види раку, цукровий діабет, остеопороз, аутоімунних захворювань, нейродегенеративних та психічних захворювань. Отже, старіння також має й інфекційні коріння, і деякі інфекції, особливо їх поєднання, можуть призводити до прискореного старіння та ранньої смерті. Таким чином, інфекції можуть бути тригером (пусковим механізмом) старіння, ймовірно – за допомогою механізмів хронічного оксидативного стресу, уповільненого хронічного запального процесу, укорочення теломер і аутоімунних процесів внаслідок молекулярної мімікрії.

Ще у 1991 році S. Cohen наголошував на тому, що психосоматичне розуміння інфекційних захворювань в патогенетичному плані може отримати пояснення при вивченні реакції імунної системи на психічні навантаження. Зв'язки між центральною нервовою системою та імунною системою відбуваються через складну мережу двоспрямованого зв'язку сигналів нервової, ендокринної та імунної систем. Саме дослідження в галузі психонейроімунології надали нову інформацію щодо розуміння патофізіологічних процесів, пов'язаних з імунною системою. Так, було встановлено, що психологічний стрес порушує функціональну взаємодію між нервовою та імунною системами [6].

В науковій медичній літературі можна зустріти терміни «психонейроендокриноімунологія», «психоендонейроімунологія» або «психонейроімунологія», які разом позначають вивчення взаємодії психологічних процесів і нервової, ендокринної та імунної систем людського організму. Ця наука є яскравим видображенням холістичного міждисциплінарного підходу, що включає психологію, нейронауки, імунологію, фізіологію, генетику, фармакологію, молекулярну біологію, психіатрію, поведінкову медицину, інфектологію, ендокринологію та ревматологію.

Інтерес до взаємозв'язку психопатологічних проявів та імунної функції є досить сталим. Г. Сельє в межах загального адаптаційного синдрому описав три стадії адаптації, в тому числі початкову коротку реакцію тривоги, з подальшим тривалим періодом опору і термінальною стадією виснаження і смерті. Ця основоположна робота сприяла подальшій появі багатьох досліджень щодо ролі і функціонування глюкокортикоїдів [20] У. Кеннон, професор фізіології Гарвардського університету, що у 1932 році запровадив термін «гомеостаз», зазначав існування відносин між емоціями і вегетативною нервовою системою у вигляді симпатичної і парасимпатичної відповідей. Припущення про роль аутоімунізації у розвитку психічних захворювань висловлював ще Є.К. Краснушкін у 1920 році, але факти щодо підтвердження ролі імунних процесів у патогенезі психічних розладів було отримано значно пізніше [8, 21]. У 1964 році Джордж Ф. Соломон ввів термін «психоімунологія» і опублікував знакову статтю «Емоції, імунітет і хвороби: умоглядна теоретична інтеграція» (Emotions, immunity and disease: a speculative theoretical integration) [22]. У 1975 році Р. Адер та Н. Коен після дослідів щодо класичного кондиціонування імунної функції ввели термін «психонейроімунологія» [27]. У 1985 році дослідження К. Перта показало, що нейропептид-специфічні рецептори присутні на клітинних стінках як головного мозку, так і імунної системи. Відкриття того, що нейропептиди і нейротрансмітери діють безпосередньо на імунну систему, довело існування механізмів взаємозалежності нервової, ендокринної та імунної систем [28].

Психонейроімуноендокринологія та психічні розлади

Низка досліджень присвячена вивченню патогенетичних та клінічних характеристик імунологічних реакцій при різних формах психічної патології. Системне дослідження імунопатології психічних захворювань дозволило простежити різні імунологічні порушення у хворих з нервово-психічними розладами і сформувати, зокрема, відому гіпотезу аутоімунної природи шизофренії. Результати імунологічних досліджень також свідчать про істотну роль генетичних механізмів в утворенні гуморальних антитіл проти антигенів з тканини мозку [29].

За останні десятиліття принципово постульовано гомеостатичну функцію єдиного психоімуноендокринного комплексу [7–9, 29]. Нейроімуноендокринні взаємовідносини значною мірою

детермінують індивідуальні особливості психофізіологічного реагування на стресорні фактори (чутливість, уразливість, перебіг), а також ймовірність виникнення, особливості перебігу і прогнозу соматоформних і психосоматичних захворювань, що супроводжуються тривожними і депресивними проявами. Так, було встановлено, що у відповідь на будь-які стресові подразники в організмі відбувається паралельна активація трьох провідних систем, що контролюють гомеостаз, – нервової, імунної та ендокринної. Ефект зміни в цих системах виявляється у розвитку не тільки імунних, аутоімунних та інших соматичних захворювань, але і в порушенні психічної сфери діяльності [10].

Структура психічних порушень включає неспецифічні тривожні, астенічні і депресивні розлади [11, 12]. Все це зумовлює доцільність пошуку нових підходів і методів патогенетичної терапії захворювань аутоімунної природи, проте гіпотеза участі аутоімунних механізмів у формуванні психічних розладів є на сьогоднішній день найменш розробленою. Існує уявлення, що механізм формування психічних розладів при імунних захворюваннях пов'язаний з безпосереднім впливом Т-лімфоцитів, які є одними з основних джерел і регуляторів секреції та продукції цитокінів. Цитокіни, впливаючи на виділення та обмін норадреналіну і серотоніну в головному мозку, особливо в гіпоталамусі і гіпокампі, при цьому як стимулюють, так і гальмують дофамінергічні, серотонінергічні та ацетилхолінергічні нейротрансмітерні системи. Цей вплив цитокінів призводить до нейробіологічних і психологічних ефектів у зв'язку зі змінами функцій лімбічної системи, зумовлюючи модулювання емоційного стану і когнітивних функцій [13].

Зрушення стрес-індукованої імунної регуляції, як було показано дослідниками, мають досить значні наслідки для здоров'я, в тому числі зниження імунної відповіді на вакцини, сповільнення загоєння ран, відновлення прихованих вірусів герпесу, а також підвищення ризику більш тяжких інфекційних захворювань (гепатит С). Хронічний стрес і депресія можуть збільшити периферичну продукцію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін IL-6. В свою чергу, високі сироваткові рівні IЛ-6 пов'язані з ризиком маніфестації серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, психічних розладів та деяких видів раку.

M.E. Kemeny та M. Schedlowski (2007) також вважали, що гострий і хронічний психологічний стрес може викликати виражені зміни вродженої й адаптивної імунної відповіді опосередковано через нейроендокринні медіатори гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпатико-надниркової систем. Дані систематичних оглядів та мета-аналізів наукової медичної літератури за окресленою проблемою вказують на те, що психологічний стрес має враховуватися в складних моделях передбачення прогнозів захворювань, таких як ГРВІ, реакції на вакцинацію, маніфестація герпесу, розповсюдження пухлинних метастазів і загоєння операційних ран, а також в епідеміологічних дослідженнях прогресування захворювання і смертності [14–16]. Отже, нейроендокринні та імунні взаємодії порушуються при багатьох патофізіологічних станах; стрес може сприяти цим порушенням, що може зіграти значну роль у прогресуванні патологічних процесів [17].

Теорію, що пояснює зв'язок стресу, подальшого виникнення депресії та зниження імунітету оприлюднили A. Miller та Ch. Raison (2012). Вони вважають, що депресія з'явилась у процесі розвитку імунної системи: спадкові зміни, що викликають депресію, були «необхідні» нашим пращурам для боротьби з інфекціями [18]. Автори припустили, що депресія і зниження соціальної активності були «придбані», аби знизити відсоток смертей від інфекції за рахунок адаптивної поведінки зі швидкою стомлюваністю, соціальною пасивністю і зниженням апетиту. Теорія пояснює, чому основним фактором розвитку депресії є стрес – цей зв'язок може бути побічним ефектом процесів, що запускають дію імунної системи при ураженні. Це перегукується з описом тілесних захисно-адаптаційних конструктів системи життєзабезпечення особистості за М.В. Богдановою (2009). Авторка виділяла рівень психофізіологічних реакцій, рівень імунного захисту і рівень психосоматичного реагування, підтверджуючи це низкою досліджень [19] в галузі імунології та психології. Так, хронічний стрес провокує зниження клітинного імунітету (Th1 – «агресивний» спосіб захисту), а гострий стрес запускає надреактивність гуморального імунітету (Th2 – спосіб захисту за типом блокування). Причому хронічний стрес призводить до безперервного зниження рівня імуноглобуліну А, а гострий стрес може зумовлювати до його тимчасового підвищення. Важливо відзначити, що цей вплив не залежить від того, наскільки людина рефлексує свої негативні емоції в момент дії стресора (вона може пригнічувати і витісняти пов'язану зі стресорною ситуацією тривогу), проте, залишаючись пасивно схильною до стресу, не впливаючи ситуацію, людина в підсумку отримує зниження імунітету і легко інфікується.

Дослідження останніх років щодо показників імунітету пацієнтів з різними ендогенними психічними захворюваннями з наявністю в клінічній картині захворювання депресивних і маніакальних розладів виявили активацію вродженого імунітету. Причому його показники достовірно підвищувалися відповідно до наростання ступеня прогредієнтності процесу (від біполярного афективного розладу до шизофренії) незалежно від полярності та інтенсивності афективних порушень [23, 24]. Отже, при багатьох психічних розладах відмічається дисбаланс нейропротективних та нейродегенеративних факторів у сполученні зі змінами у гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системі та активацією прозапальних процесів.

Дослідженням зв'язку між психологічним стресом, афективними розладами та імунною системою приділяється значна увага. Виявилося, що у частини пацієнтів з меланомою та хронічним гепатитом на фоні лікування інтерфероном- та інтерлейкіном IL-2 виникали психічні ускладнення, насамперед депресія. В свою чергу, при депресії відзначено збільшений рівень прозапальних інтерлейкінів, який нормалізувався при тривалому лікуванні антидепресантами. Разом з тим, рівень змін прозапальних інтерлейкінів не виявився маркером диференціювання клінічних типів депресії [25, 26]. У пацієнтів з панічними розладами було виявлено зниження субпопуляції Т-хелперів порівняно як зі здоровими особами, так і з пацієнтами з депресією [30].

Хронічний стрес, що ініціює зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-надниркові та імунній системі, може виступати в якості тригера тривоги і депресії. Дослідження, проведені в клінічних популяціях, показали, що високий рівень тривожності пов'язаний з порушенням клітинного імунітету [31]. В дослідженні M.E. Bauer (2010) було показано, що посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)

пов'язаний з ослабленням функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (HPA) вісі, функцією і активацією імунних реакцій [32]. Дослідження K.M. Nautiyal (2008) доводить важливу роль мастоцитів головного мозку в модуляції тривожного типу поведінки і надає докази поведінкової важливості нейроімунних зв'язків [33].

Зв'язок між хронічним психосоціальним і метаболічним стресом та патогенезом психосоматичних захворювань вже добре відомий. Проте клітинні механізми, за допомогою яких стресовий життєвий досвід і пов'язані з ним первинні нейроендокринні медіатори викликають біологічні пошкодження і збільшують ризик психосоматичного захворювання, залишаються не до кінця зрозумілими. Насправді центральне місце в цьому процесі займає мітохондріальне регулювання енергетичного метаболізму і клітинної сигналізації. Хронічно підвищений рівень глюкози внаслідок дії хронічного стресу може пошкодити мітохондрії та мітохондріальну ДНК, створюючи токсичні продукти, які запускають системне запалення, що змінює експресію генів і прискорює старіння клітин. Введено поняття «мітохондріального алостатичного навантаження», що визначає згубні структурні і функціональні зміни, які зазнають мітохондрії у відповідь на стресорно підвищений рівень глюкози [34].

Лікування психічних розладів з позицій психонейроімуноендокринології

Отже, станом на сьогодні багатьма дослідниками дифузна нейроімуноендокринна система (DNIES) вважається універсальною системою реагування, контролю й захисту організму. Саме тому наразі агоністи глутамату, інгібітори цитокінів, агоністи ванілоїдних рецепторів, модулятори катехоламінів, блокатори іонних каналів, ГАМК-агоністи (включаючи опіати та канабіноїди), інгібітори ЦОГ, модулятори ацетилхоліну, аналоги мелатоніну, антагоністи рецепторів аденозину і багато інших препаратів вивчаються на предмет їх психонейроімуноендокринних ефектів.

Наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН) і трициклічні антидепресанти (ТЦА), що діють на серотонінергічні, норадренергічні і дофамінергічні рецептори, виявили імуномодулюючу та протизапальну дію шляхом регулювання IFN-гамма та IL-10, а також ФНП-α та IL-6 з допомогою психонейроімунологічного процесу [35]. Подібні дослідження наразі ведуться дуже широко щодо багатьох психічних і психосоматичних захворювань на фоні впевненості, що психонейроімуноендокринний підхід може знадобитися для оптимальної фармакотерапії багатьох захворювань. Майбутні антидепресанти й анксіолітики можуть бути зроблені спеціально націленими на ендокринну та/або імунну систему, регулюючи активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та відповідно рівень гормонів, блокуючи дію прозапальних цитокінів або підвищуючи синтез протизапальних цитокінів [36].

Втім, вже сьогодні при лікуванні, наприклад, тривожних розладів, ми спираємося насамперед на певні «мішені терапії» у вигляді окремих симптомів, які відображають переважні зміни активності окремих нейропептидів і нейротрансмітерних систем (табл. 1) [37].

Існуючі систематичні помилки практикуючих лікарів у підборі транквілізаторів або заспокійливих засобів, що призводять до нетривалого нестійкого ефекту психофармакотерапії, частково зумовлені недооцінкою «мішеней терапії», невідповідністю хімізму та доз препаратів меті лікування, а також інколи – відсутністю суппортивної терапії навіть за умови наявності резидуальної тривожної симптоматики.

Природно, що в корекції тривожних розладів, незалежно від їх нозології, пріоритет належить транквілізаторам, що мають комплексний анксіолітичний, гіпнотичний, вегетостабілізуючий та центральний міорелаксаційний ефект і тим самим впливають практично на всі патогенетичні ланки тривожних розладів. У клінічній практиці лікарі надають перевагу «денним» транквілізаторам без значного снодійного ефекту, які зручно використовувати амбулаторно. До таких препаратів можна віднести – медазепам, оксазепам, гідазепам, тофізопам, альпразолам, фабомотизол, а також мебікар (Адаптол).

Таблиця 1. Механізми формування різних проявів тривожних розладів (модиф. S.M. Stahl) [37]

Нейротрансмітерна система	Прояви	
	Стрес	Захворювання
ГАМК ↓ СЕ ↓	Неспокій	Тривога, фобії (АФ, СФ, ПФ, ГТР)
ГАМК ↓ СЕ ↓	Завмирання	Ступор (ГРС), заціпеніння, емоційна притупленість ,оглушеність (ПТСР)
ГАМК ↓ СЕ ↓	Нецілеспрямовані рухи	Ажитація, психомоторне збудження (ГРС)
СЕ ↓	Втеча або боротьба	Стійка уникаюча (АФ, СФ, ПФ, ПР) або агресивна поведінка (ПТСР)
ГАМК ↓ СЕ ↓ та ↑ДА ↑ НА	Активізація мислення	Страх смерті, втрати самоконтролю або божевілля (АФ, СФ, ПФ, ПР)
ГАМК ↓ СЕ ↓та ↑ АЦХ	Активізація пам'яті	Нав'язливі спогади, сни або жахи (ПТСР)
ГАМК ↓ СЕ ↓ та ↑ ГІ	Підвищення рівня пильнування	Безсоння
ГАМК ↓ СЕ ↓ та ↑ НА	Підвищення АТ, ЧСС, ЧД	Панічні атаки (ПР, АФ): кардіальні (серцебиття, біль у серці, пульсація судин, запаморочення); гіпервентиляційні (ядуха, задуха, нестача повітря)
ГАМК ↓ СЕ ↓ та ↑ГІ ↑ДА ↑АЦХ	Підвищення секреції шлункового соку, перистальтики ШКТ	Панічні атаки (ПР, АФ, СФ): гастроінтестинальні (дискомфорт в епігастрії, нудота, позиви до блювання і дефекації)
ГАМК ↓ СЕ ↓ та ↑ НА	Підвищення тонусу м'язів	Моторна напруга з метушливістю, головним болем напруги, тремтінням, неможливістю розслабитися

Примітки: ГАМК – гамма-аміномасляна кислота, СЕ – серотонін, ДА – допамін, НА – норадреналін, ГІ – гістамін, АЦХ – ацетилхолін, АТ – артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, ЧД – частота дихання, ШКТ – шлунково-кишковий тракт, АФ – агарофобія, СФ – соціальна фобія, ПФ – пізнавальна функція, ПР – панічний розлад , ГТР – генералізований тривожний розлад, ГРС – гостра реакція на стрес, ПТСР – посттравматичний стресовий розлад.

Порівняльна характеристика бензодіазепінових і небензодіазепінових транквілізаторів, проведена на прикладі гідазепаму і мебікару, переконливо свідчить на користь останнього (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика гідазепаму і мебікару (модиф. Р.Г. Редькин, 2011) [38]

Фармакологічний ефект	Гідазепам	Мебікар
Анксиолітичний	++++	+++
Протисудомний	+++	–
Активуючий	+	++
Антидепресивний	–	++
Ноотропний	+	+++
Антиоксидантний	–	++
Адаптогенний	–	+++
Нормотимічний	+	+++
Антиастенічний	–	++
Мнемотропний	–	++
Нейропротекторний	+	++

З точки зору психонейроімуноендокринології мебікар, який одночасно діє як антиоксидант, мембраностабілізатор, адаптоген і церебропротектор при оксидантному стресі різного ґенезу, є оптимальним препаратом у терапії тривоги у сучасній психосоматичній практиці. Мебікар впливає на активність структур лімбікоретикулярного комплексу, зокрема на емоціогенні зони гіпоталамуса, а також на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК, холін-, серотонін- і адренергічну, сприяючи їхній збалансованості й інтеграції, але не має периферичної адренонегативної дії. За даними клінічних досліджень мебікар підвищує логічність і швидкість мислення, поліпшує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів. Мебікар має одночасно помірну анксіолітичну та ноотропну активність, усуває або послаблює занепокоєння, тривогу, страх, внутрішню емоційну напругу і дратівливість, сприяє покращенню когнітивних функцій. Мебікар впливає головним чином на серотонінергічну систему організму, посилюючи ефект триптофану (попередник серотоніну). Власного снодійного ефекту він не має, але посилює дію снодійних засобів і поліпшує перебіг сну у випадку його порушень. Транквілізуючий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Додатковими соматичними ефектами на початку терапії є тимчасові зниження артеріального тиску і температури тіла.

Звертають на себе увагу клітинні ефекти мебікару: поєднання антигіпоксичних і мембраностабілізуючих властивостей, активація процесів енергозабезпечення клітини, обміну глюкози і тканинного дихання. Поєднання цих ефектів лежить в основі адаптогенних, стреспротективних і ноотропних властивостей мебікару [39]. Крім того, як антиоксидант мебікар має пряму інгібуючу дію щодо утворення ряду вільних радикалів і альдегідних продуктів окислення гідроперекисів білків головного мозку, які відіграють важливу роль в ушоджуючій дії хронічного стресу на ЦНС і розвитку психосоматичної патології [40]. Периферична фармакологічна активність мебікару (збільшує поглинання кисню, нормалізує проникність судинної стінки, ліпідний спектр та баланс електролітів крові, збільшує об'ємну швидкість коронарного кровотоку, підвищує серцевий викид, посилює скорочувальну функцію міокарда) робить його доцільним для застосування у соматичній і психосоматичній практиці [41].

У комбінаціях з транквілізаторами, похідними бензодіазепіну мебікар сприяє посиленню їх протитривожної дії, але зменшує вираженість побічних ефектів – м'язового розслаблення, уповільнення моторних реакцій, суб'єктивного відчуття оглушення і сонливості. В комбінаціях з нейролептиками мебікар сприяє розширенню їх терапевтичного ефекту, а також коригує їх побічні дії – сприяє зменшенню основних компонентів нейролептичного синдрому – амплітуди тремору і гіпертонусу м'язів, гіперсалівації, пітливості, дизуричних явищ, соматовегетативних і неврологічних порушень. На відміну від еталонного коректора тригексифенідилу, мебікар не збільшує, а навпаки – редукує холінолітичні ефекти нейролептиків – тахікардію, сухість у роті, порушення сечовипускання. Дію снодійних мебікар посилює. У поєднанні з пропранололом мебікар зменшує його атерогенну дію. У сполученні з антидепресантами їх терапевтичний ефект розширюється, а переносимість покращується. Причому при взаємодії з СІЗЗС підвищення ефективності поєднаної терапії двобічне: СІЗЗС активує серотонінергічний нейрон ззовні (пригнічення зворотного захоплення серотоніну, десенситизація рецепторів); мебікар діє всередині нейрону (посилення синтезу серотоніну і його виведення в міжсинаптичних щілину). Результатом є підвищення ефективності терапії та більш швидка редукція симптомів [42].

Таким чином, мебікар є дієвим у терапії пацієнтів з невротичними і психосоматичними розладами, коморбідними з тривогою, тому що ефективно усуває як психічний, так і соматичний її компонент.

В проведеному авторами дослідженні терапії тривожних розладів у пацієнтів з метаболічним синдромом Х (МСХ) шляхом прийому 1500 мг мебікару (500 мг тричі на добу) терапевтична дія препарату виявлялася досить швидко. У пацієнтів вже на 3–4-ту добу відмічалося подовження та поглиблення сну з подальшим відновленням його архітектоніки. Мебікар також на 73,3% зменшував кардіалгії та цефалгії метаболічного характеру (переважно клімакс, МСХ), на 66,7% – функціональні та рефлекторні алгії ($p<0,01$). На 21-й день терапії у 73,3% пацієнтів відзначалася редукція тривоги, страху з появою відчуття спокою на фоні достатньої фізичної активності ($p<0,01$). Причому вплив мебікару переважно відбувався щодо тривоги, втомленості і подразливості на фоні більшої резистентності до терапії інсомнічних проявів та сенесто-іпохондричних скарг. Наприкінці курсу терапії у більшості пацієнтів повністю або більшою мірою редукувалися тривога, страхи, емоційне напруження, підвищена втомлюваність та подразливість, інсомнія та вираженість емоційно спровокованих алгій. У понад третини пацієнтів було відзначено підвищення психічної та фізичної стійкості, стресостійкості, працездатності. Крім того, ми відзначили ефект зниження артеріального тиску (АТ) до 20%, причому у нормотоніків цей ефект був транзиторним протягом 1–2 тижнів, а у пацієнтів з артеріальною гіпертензією – здебільшого зберігався до кінця терапії. Гіпотермічних

реакцій не було відмічено. Гіркий присмак препарату відзначали 3,3% пацієнтів; інших побічних реакцій не було зафіксовано [43].

З позицій психонейроімуноендокринології авторам здалися цікавими декілька досліджень щодо фармакологічних ефектів мебікару у пацієнтів психосоматичної практики. Так, мебікар виявився ефективним щодо достовірного (p<0,05) зменшення частоти і вираженості вазомоторних симптомів у клімактеричний період у жінок, одночасно зменшуючи питому вагу емоційних порушень (p<0,01) і поліпшуючи когнітивне функціонування і працездатність (p<0,01) [44]. В іншому дослідженні у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком мебікар достовірно (p<0,05) зменшував вираженість тривоги і вегетативної дисфункції [45]. Ще одне дослідження комплексного лікування пацієнтів з ІХС показало, що на 60-ту добу терапії мебікаром відбулося підвищення чутливості тромбоцитів до ацетилсаліцилової кислоти та інших дезагрегантів. Автори зауважили, що анксиолітичний і мембраностабілізуючий ефекти препарату сприяли стабілізації клітин і зниженню адренергічної активності з подальшим зниженням ризику тромбозу [46].

Отже, редукція патологічної симптоматики та відновлення ресурсної бази пацієнтів за рахунок комплексу психотропної і соматотропної терапії, імунокорекції, психотерапії та психокорекції має сприяти більш легкому перебігу захворювань, кращому прогнозу та високій якості життя пацієнтів із психосоматичними захворюваннями, в тому числі з тривожними порушеннями. Втім, проблеми взаємодії стресу з біопсихосоціальними ресурсами людини, в тому числі з імунною і ендокринною системою, потребують подальшого вивчення.

Для розуміння взаємодії між імунною, ендокринною і центральною нервовою системою, їх сукупного впливу на формування і перебіг психосоматичних розладів з тривогою і депресією, з метою виявлення нових потенційних терапевтичних мішеней майбутня програма нових досліджень у рамках психонейроімуноендокринології може включати в себе: більш чітке визначення ролі окремих запальних або гормональних процесів, або молекул у пацієнтів з тривожними і депресивними розладами; додаткову оцінку ефектів впливу психотропних препаратів на дані процеси або молекули; розвиток нових комплексних психотерапевтичних і психофармакологічних підходів із втручанням в нейроімуноендокринні механізми для поліпшення ефективності лікування та якості життя психосоматичних пацієнтів.

Отже, мебікар (Адаптол) є препаратом терапевтичного вибору при психосоматичних станах, зважаючи на його збалансований ефект дії щодо всього спектра психопатологічних тривожних симптомів та безпеку використання.

Додаткова інформація. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Список використаної літератури

1. Lipowski Z.J. Psychosomatic medicine and liaison psychiatry: selected papers. – Springer Science & Business Media, 2013. – 476 p.
2. Чабан О.С., Хаустова О.О. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування). – К.: ТОВ «ДСГ Лтд», 2004. – 96 с.
3. Хаустова О.О. Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект). – К.: Медкнига, 2009. – 126 с.
4. Гиндикин В.Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства. – М.: Триада-Х, 2000. – 256 с.
5. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова; Под ред. П.И. Сидорова. – М.: МЕДпрессинформ, 2006. – 568 с.
6. Godbout J.P., Glaser R. Stress-Induced Immune Dysregulation: Implications for Wound Healing, Infectious Disease and Cancer // J. of neuroimmune pharmacology. – 2006. – Vol. 1. – P. 421–427.
7. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии // Пат. физиол. –2001. – №4. – С. 3–10.
8. Александровский Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психическихрасстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2005. – 256 с.
9. Ader R., Cohen N., Felden A. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // Lancet. –1995. – Vol. 345, №8942. – P. 99–103.
10. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, №4. – С. 4–15.
11. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – №1. – С. 12–17.
12. Хаустова О.О., Безшейко В.Г. Нейроімуноендокринологічні аспекти депресивних розладів при хронічних соматичних захворюваннях // Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини. – 2010. – Т. 1, №3 (3). – С. 112–119.
13. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication // Immunol. Today. – 1994. – Vol. 15, №11. – P. 504–511.
14. Gouin J.P., Kiecolt-Glaser J.K. The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2011. – №31 (1). – P. 81–93.
15. Pedersen A., Zachariae R., Bovbjerg D.H. Influence of Psychological Stress on Upper Respiratory Infection – A Meta-Analysis of Prospective Studies // Psychosomatic Medicine. – 2010. – Vol. 72. – P. 8823–8832.
16. Broadbent E., Koschwanez H.E. The psychology of wound healing // Curr. Opin. Psychiatry. – 2012. – Vol. 25 (2). – P. 135–140.
17. Kemeny M.E., Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21 (8). – P. 1009–1018.
18. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37 (1). – P. 137–162.
19. Богданова М.В. Особенности психологических защит при психосоматических расстройствах. Дисс. ... канд. психол. наук, 2005.
20. Neylan T. C. Hans Selye and the field of stress research // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 1998. – Т. 10, №2. – С. 230.
21. Ветлугина Т.П. Вторичная иммунная недостаточность при психических расстройствах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2004. – №2 (32). – С. 13–15.
22. Solomon G.F., Moos R.H. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration // Archives of General Psychiatry. – 1964. – Т. 11, №6. – С. 657–674.
23. Клюшник Т.П., Дупин А.М., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В., Отман И.Н. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №4. – С. 55–58.
24. Власенко В.И., Зозуля С. А., Сиряченко Т.М., Каледа В.Г. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с выраженными аффективными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №12. – С. 63–67.
25. Babic D. Serum inflammatory factors in major depressive disorder with regard to depression type // Acta neuropsychiatrica. – 2008. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 40–41.
26. Leonard B.E., Myint A.M. Basic aspects of psychoneuroimmunology: neuroendocrinological and metabolic aspects // Acta neuropsychiatrica. – 2008. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 67–68.
27. Ader R., Cohen N., Felten D.L. Brain, behavior, and immunity // Brain, behavior, and immunity. – 1987. – Т. 1, №1. – P. 1–6.
28. Pert C.B. et al. Neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network // J. Immunol. – 1985. – Т. 135, №2. – С. 820–826.
29. Anderson R. Psychoneuroimmunoendocrinology. Review and Commentary. – Townsend Letter, Dec 2006. – P. 142–146.
30. Marazziti D. et al. Immune cell imbalance in major depressive and panic disorders // Neuropsychobiology. – 1992. – Vol. 26. – P. 23–26.
31. Hou R., Baldwin D.S. A neuroimmunological perspective on anxiety disorders // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2012. – Т. 27, №1. – P. 6–14.
32. Bauer M.E. et al. Interplay between neuroimmunoendocrine systems during post-traumatic stress disorder: a minireview // Neuroimmunomodulation. – 2010. – Т. 17, №3. – P. 192–195.
33. Nautiyal K.M. et al. Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – Т. 105, №46. – P. 18053–18057.
34. Picard M., Juster R.P., McEwen B.S. Mitochondrial allostatic load puts the'gluc'back in glucocorticoids // Nature Reviews. Endocrinology. – 2014. – Т. 10, №5. – P. 303–310.

35. Noto C. et al. Major Depression: An Immune-Inflammatory Disorder // Immunology and Psychiatry. – Springer International Publishing, 2015. – P. 147–159.
36. Lowry C.A. et al. The microbiota, immunoregulation, and mental health: Implications for public health // Current environmental health reports. – 2016. – Т. 3, №3. – P. 270–286.
37. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 3nd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
38. Редькин Р.Г. Некоторые аспекты применения современых противотревожных препаратов // Провизор. – 2011. – №6. – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N06/prtrp_0611.php?part_code=62&art_code=7969.
39. Бурчинський С.Г. Фармакопрофілактика та фармакотерапія адаптаційних розладів у сучасній медицині // Ліки. – 2006. – №5–6. – С. 10–14.
40. Бурчинський С.Г Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. – 2004. – №5–6. – С. 28–32.
41. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вісн. фармакол. фарм. – 2003. – №10. – С. 11–14.
42. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Патогенетическая фармакотерапия фобических тревожных расстройств и состояний, обусловленных стрессом // Профилактическая медицина. – 2013. – №4. – С. 34–39.
43. Чабан О.С., Хаустова О.О. Терапія пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X). Методичний посібник. – К., 2009. – 55 с.
44. Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности Адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин // Доктор. Ру. – 2009. – Т. 6. – С. 3–7.
45. Гирина О.Н., Скаржевская Н.Л. Применение дневного транквилизатора Адаптол в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность // Укр. терапевт. журн. – 2010. – №1. – С. 125–126.
46. Волков В.И., Строна В.И., Ладный А.И. Роль анксиолитиков в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Пробл. сучасної науки та освіти. – 2009. – №3. – С. 20–23.
47. Procaccini C., Pucino V., De Rosa V., Marone G., Matarese G. Neuro-Endocrine Networks Controlling Immune System in Health and Disease // Frontiers in Immunology. – 2014. – Vol. 5. – P. 143. – doi:10.3389/fimmu.2014.00143.

Резюме

Нейроиммуноэндокринология: современный взгляд на психосоматический диалог человека со стрессом

Е.А. Хаустова

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Статья посвящена оценке с точки зрения психосоматической медицины места, роли и взаимодействия стресса иммунной системы в патогенезе хронических психических и соматических неинфекционных и инфекционных заболеваний. Дано понятие диффузной нейроиммуноэндокринной системы (DNIES) в качестве универсальной системы реагирования, контроля и защиты организма. Уделено внимание необходимости комплексного менеджмента пациентов с привлечением психотерапевтических и медико-психологических мероприятий. Рассмотрены возможные фармакотерапевтические стратегии терапии тревожных расстройств.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, стресс, депрессия, тревога, иммунная система, психотерапия, фармакотерапия

Summary

Neuroimmunoendocrinology: modern view on psychosomatic dialogue between person and stress

O.O. Khaustova

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

The article is devoted to the psychosomatic approach evaluation of place, role and interaction of stress and immune system in the pathogenesis of chronic mental and physical non-communicable and infectious diseases. Was determined the concept of diffuse neuroimmunoendocrine system (DNIES) as a universal response systems, control and protection of the body. Paying attention to the need of integrated management of patients with involvement of psychotherapeutic and psychological interventions. Were discussed possible pharmacological strategies, treatment of anxiety disorders

Key words: neuroimmunoendocrinology, stress, depression, anxiety, immune system, psychotherapy, pharmacotherapy

Стаття надійшла в редакцію: 17.01.2017
Стаття пройшла рецензування: 08.02.2017
Стаття прийнята до друку: 20.02.2017

Received: 17.01.2017
Reviewed: 08.02.2017
Published: 20.02.2017