

УДК 616.89

DOI: 10.14427/jipai.2023.3.33

Влияние носительства противогерпесных антител на клинико-лабораторные показатели пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством

Н.И. Бакулева^{1,2}, В.А. Земскова², О.Н. Чопоров², О.Ю. Ширяев², А.М. Земсков²

¹ Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер, Воронеж

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Impact of antibodies to herpesviruses on clinical and laboratorial parameters among patients with mixed anxiety and depressive disorder

N.I. Bakuleva^{1,2}, V.A. Zemskova², O.N. Choporov², O.Y. Shiryaev², A.M. Zemskov²

¹ Voronezh regional clinical psychoneurologic dispensary, Voronezh, Russia

² Voronezh State Medical University after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Аннотация

В своей работе авторы документировали ассоциацию смешанного тревожного и депрессивного расстройства с глубокой пиодермией и носительством различных комбинаций антител против вируса Эпштейн-Барра, цитомегаловируса и вируса простого герпеса человека. Отмечалось, что комплексная патология сочеталась с супрессией клеточных, фагоцитарных и антиоксидантных показателей и стимуляцией гуморального и метаболического иммунитета. Носительство всех трёх видов антител к указанным вирусам по сравнению с носительством двух видов обуславливало увеличение выраженности иммунометаболических расстройств, но не клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова

Тревога, депрессия, вирусы, иммунитет, расстройства настроения.

Введение

Учёные и практикующие врачи в последние годы регистрируют ряд особенностей, сопровождающих актуальную эпидемиологию. Так, во всём мире неуклонно растёт количество людей, страдающих расстройствами тревожно-депрессивного спектра, особенно в условиях пандемии COVID-19 [1,2,3,4,5,6]. Помимо этого, отмечается и рост числа лиц с вирусным синдромом, особенно страдающих инфекциями, вызванными вирусами герпесной группы (8 видов) [7,8,9,10].

Summary

The article explores the association between Mixed anxiety and depressive disorder and deep pyoderma and carriage of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and herpes simplex virus. Complex pathology was associated with suppression of cell-mediated, phagocytic and antioxidant parameters of immune response; as well as stimulation of humoral and metabolic immunity. Concomitant carriage of all three viruses was linked with immune-metabolic disorders, but not with expression of clinical symptoms.

Keywords

Anxiety, depression, viruses, immunity, affective disorders.

Ряд авторов документирует понимание патогенетической роли оксидантного стресса не только при метаболическом синдроме, но и при широком спектре патологических процессов [11].

Также за последние годы было сформировано понятие феномена метаболического иммунитета [12] и признано функциональное единство иммунологической и центральной нервной систем [13,14]. Вышеуказанные факторы приводят к мысли о необходимости дальнейшего научного взгляда в направлении возможной связи носи-

тельства вирусов герпесной группы и течения тревоги и депрессии.

Цель исследования. В своём исследовании авторы предприняли попытку рассмотрения участия вышеуказанных механизмов в патогенезе смешанного тревожного и депрессивного расстройства.

Материалы и методы исследования

Предметом обследования были 68 пациентов, 1976–1999 года рождения, находящихся под наблюдением психиатра с диагнозом «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (СТДР). Все участники дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве контрольной группы в исследовании принимали участие 30 однократных доноров, не имеющих соматической или психиатрической патологии. Психиатрический диагноз определялся с помощью клинической беседы, сбора анамнеза и жалоб, клинико-психологического исследования с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Помимо этого, у пациентов определялись симптомы пиодермии с помощью клинической беседы и осмотра. Кроме того, у пациентов осуществляли забор венозной крови в количестве 20 мл для дальнейшего лабораторного исследования. У испытуемых полуколичественным методом [15] определяли наличие антител против вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ), их комбинации (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ). Клоны и субклоны лимфоцитов участников (Т-клеток – Т, Т-хелперов – Тх, Т-активных лимфоцитов – Так, Т-цитотоксических супрессоров – Тц, натуральных киллеров – НК, В-лимфоцитов – В, носителей маркера адгезии – Мад) оценивали с использованием проточной цитофлуориметрии NAVIOS Beckman Coulter и моноклональных антител CYTO-STAT tetra CHROM, биохимического анализатора Chospitex, Голландия, спектрофотометрических, турбодиметрических, иммуноферментных методов [16]. Поглотительную и кислородпродуцирующую способность фагоцитов характеризовали рутинными методами (фагоцитарным показателем и числом – ФП, ФЧ, спонтанным и активированным тестами с нитросиним тетразолием – НСТсп, НСТак); концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), молекул средней массы (МСМ), сывороточных иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG), провоспалительных (интерлейкины-6, -8, фактор некроза опухоли-альфа – ИЛ6, ИЛ8, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ10) цитокинов исследовали на наборах фирмы «Протеиновый контур» [19]. С помощью

методов УФ-спектрофотометрии, флуоресценции, реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой и других реакций характеризовали параметры свободно-радикального окисления липидов и белков (СРО): малоновый диальдегид – МДА, кетодиены – КД, диеновые конъюгаты – ДК, основания Шиффа – ОШ, битирозиновые сшивки – БС, механизмы антиоксидантной системы АОС (общая антиокислительная активность плазмы крови) – ОАА, витамин Е – ВЕ, супероксиддисмутаза – СОД, церулоплазмин – ЦП, каталаза – К.

У всех участников исследования определяли психиатрические симптомы (ПС) – тревога и беспокойство, утомляемость и слабость, сниженное настроение, рассеянное внимание, нарушения сна, плаксивость, агрессивность, сниженная самооценка, ощущение «кома в горле», пессимизм, внутреннее напряжение, астения, расстройства памяти, снижение энергетического потенциала. Для характеристики пиодермии использовали симптомы (СП) – гнойные, гиперемированные, болезненные кожные очаги, субфебрилитет, интоксикацию, региональную лимфаденопатию, бактериальную обсеменённость выделений из кожных очагов.

Ряд авторов документировал связь психиатрических заболеваний с инфекционными гнойно-воспалительными заболеваниями [15–18].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью параметрических и непараметрических критериев (Стьюдента или Вилкоксона-Манна-Уитни) в зависимости от нормальности распределения лабораторно-клинических показателей [19]. Корреляционный анализ установленных параметров реализовали по методу Спирмена [20] с определением внутрисистемных (между иммунологическими или метаболическими параметрами); межсистемных (между иммунологическими и метаболическими показателями) и внесистемных (между лабораторными тестами и клиническими симптомами пациентов) связей [19]. Учёту подлежали ассоциации с коэффициентом корреляции выше 0,6. Использование коэффициента диагностической ценности позволяло выявить сигнальные тесты иммунологических и метаболических расстройств у пациентов, которые формализовали в диагностические формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) или метаболических расстройств (ФМР) [21].

Качественные вариации иммунного статуса характеризовали путём расчёта степени иммунологических расстройств отдельных показателей по формуле:

$$\left(\frac{\text{показатель больного}}{\text{показатель здорового}} - 1 \right) \times 100\%$$

При отклонении полученных параметров от нормы на 33% выставлялся I ранг иммунологических нарушений (незначимая, степень), от 34 до 66% – II ранг иммунологических расстройств, выше 66% – III ранг иммунологических расстройств. Далее из общего числа изученных параметров участников исследования вычленили показатели, статистически отличные от заданного уровня. Из них с помощью коэффициента диагностической ценности (K_j), рассчитываемого по формуле:

$$K_j = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2},$$

где δ_1 и δ_2 – средние квадратичные отклонения, M_1 – средние арифметические величины показателей здоровых лиц, M_2 – у пациентов из опытной группы, выявляли сигнальные показатели со следующей трактовкой – чем меньше по модулю рассчитанная величина K_j , тем выше уровень отличий

данного параметра от нормы. По первым 3 тестам формировали формулу расстройств иммунной системы (ФРИС), состоящую из 3 ключевых параметров, с указанием вектора (+,-) и степени их вариаций (1, 2, 3) от уровня нормы.

Результаты и их обсуждение

У пациентов, страдающих смешанным тревожным и депрессивным расстройством, регистрировались симптомы гнойной пиодермии (ГП). Распределение пациентов с СТДР+ГП по носительству антигерпесных антител оказалось следующим: комбинация всех трёх видов антител (ВЭБ+ВПГ+ ЦМВ) была представлена у 38 пациентов (55,9%), комбинации ВЭБ+ВПГ и ВЭБ+ЦМВ поровну разделились у остальных 30 человек (44,1%). Более подробно данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Лабораторно-клинические показатели пациентов с гнойной пиодермией

Показатели	Σ пациентов	АТ (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ)	АТ (ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ)
Т	-	-	-
Тх	-	-	-
Тц	-	-	-
Так	-	-	-
НК			
В			
IgA	+	+	+
IgM	+	+	
IgG	+	+	+
ЦИК	+	+	+
МСМ	+	+	+
Мад	-	-	-
ФП	-	-	-
ФЧ			
НСТсп	-	-	-
НСТак	-	-	-
ИЛ4	-	-	-
ИЛ6	+	+	
ИЛ8	+	+	+
ИЛ10			
ФНО-α	+	+	+
МДА	+	+	
ДК		+	+
КД	+	+	
ОШ	+	+	+
БС		+	+
ОАА	-	-	-
ВЕ	-	-	-
СОД	-	-	-
ЦП			
К			

Примечание: АТ – антитела; ВЭБ – вирус Эпштейн-Барра; ВПГ – вирус простого герпеса; ЦМВ – вирус цитомегаловируса; (+,-) – достоверное увеличение показателя, уменьшение показателя от нормы; Σ – сумма, Т – Т-клетки, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические супрессоры, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-клетки, IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп, НСТак – спонтанный и активированные тесты с нитросиним тетразолием, Мад – маркеры адгезии, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 – цитокиновые – про- и противовоспалительные интерлейкины 4, 6, 8, 10, ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, ОШ – основания Шиффа, БС – битиризиновые сшивки, ОАА – общая антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза.

Таблица 2. Лабораторно-клинические показатели пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством

Симптомы	%
Тревога	100
Утомляемость	90
Сниженное настроение	95
Расстройства внимания	80
Нарушения сна	100
Плаксивость	100
Агрессивность	50
Сниженная самооценка.	70
Соматические симптомы	85
«Ком в горле»	70
Пессимизм	90
Утомляемость, слабость	100
Внутреннее напряжение	70
Астения	85
Расстройства памяти	95
Гнойные очаги	100
Гиперемия очагов	78
Болезненность очагов	67
Субфебрилитет	42
Интоксикация	58
Лимфаденопатия	42
Бактериальная обсеменённость выделений	100

В двух группах пациентов (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ и ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ) установлено достоверное изменение 23-х, 20-ти и 17-ти лабораторных параметров из 31 изученного. Указанные параметры были изменены в процентном выражении 74, 94 и 55% соответственно. Качественно у всех пациентов регистрировалась разной выраженности тенденция к супрессии клеточных, фагоцитарных, АОС-зависимых показателей на фоне стимуляции гуморального и метаболического (СРО) иммунитета, а также про- и противовоспалительных цитокинов. При этом носительство 3 противогерпесных антител (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ) относительно их неполных композиций согласовывалось с достоверно преимущественным увеличением изменений всех звеньев иммунометаболической реактивности – клеточных, гуморальных, фагоцитарных, цитокиновых, СРО- и АОС-зависимых.

Ещё более демонстративным оказалось детализированное определение с помощью коэффициента диагностической ценности сигнальных тестов формул иммунологических и метаболических расстройств. В группе ВЭБ+ВПГ+ЦМВ (ФНО_2^+ ИЛ6 $^+$ IgG $^+$ – увеличение ФНО-альфа

2 ранга, увеличение ИЛ6 2 ранга, увеличение IgG 1 ранга) регистрировался избыток провоспалительных цитокинов – ФНО-α и ИЛ6 на фоне гипериммуноглобулинемии IgG. У пациентов с ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ, согласно ФРИС (Т-2ЦИК+2НСТак-2 – уменьшение Т-лимфоцитов 2 ранга, увеличение ЦИК 2 ранга, снижение НСТ-теста активированного 2 ранга), отмечался дефицит количества Т-клеток, увеличение концентрации маркера аутоиммунопатологии циркулирующих иммунных комплексов и угнетение резервной кислородной активности нейтрофилов (см. табл. 3).

Формулы метаболических расстройств (ФМР) в двух вышеуказанных группах пациентов с СТДР+ГП также оказались дифференцированными, соответственно включая (ВЕ-1МДА_2^+ ОШ $^+$ – снижение витамина Е 1 ранга, увеличение малонового диальдегида 2 ранга, увеличение количества оснований Шиффа 2 ранга) – выраженное (>66%) снижение уровня антиоксидантного витамина Е в сочетании с потенцированием 2 ранга (33-66%) содержания двух факторов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и оснований Шиффа; у носителей 2 противогерпесных антител из трёх согласно формуле (ОАА_2^+ БС $^+$ МДА $^+$) – средней выраженности снижение концентрации общей антиокислительной активности крови, увеличение количества битиразиновых сшивок и МДА. Обращается внимание на то, что состав типовых формул, характеризующих иммунометаболические нарушения у пациентов, определяется видом отобранных сигнальных показателей, вектором изменения их величин от заданного уровня, рангом этих вариаций и местом расположения параметра в формуле. С учётом этого алгоритма анализа определённые ФРИС и ФМИ принципиально отличаются в зависимости от спектра носительства антивирусных антител. При этом каких-либо ассоциаций этих показателей с частотой клинических симптомов у пациентов с СТДР+ГП не было обнаружено. Итоги формирования статистически значимых корреляционных связей лабораторно-клиническими параметрами участников исследования обобщены в таблицах 3, 4 и 5.

При оценке количества внутри-, меж-, и внесистемных корреляций лабораторно-клинических показателей у пациентов с 3 и 2 видами противогерпесных антител установлено снижение числа связей у первых – 42, 13, 24, против 49, 20 и 41 связей. Напомним, что упрощение корреляций свидетельствует о снижении уровня иммунологической реактивности [22].

Таблица 3. Внутри- и межсистемные связи лабораторных показателей пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и гнойной пиодермией

Показатели	АТ (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ)	АТ (ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ)	АТ (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ)	АТ (ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ)
	Внутрисистемные связи иммунологических показателей		Межсистемные связи	
Т	+НСТсп (увеличение)	-Тх,-ФЧ,+НСТак (уменьшение/увеличение соответственно)	-ОШ (снижение)	-МДА,+ОАА (уменьшение/увеличение соответственно)
Тх	+ФЧ,+IgA (увеличение)	-Т,-IgA,-ФНО,-НСТак (снижение)		+ОАА (увеличение)
Тц	+Мад,+ФЧ,+ИЛ4 (увеличение)			
Так		+IgG (увеличение)		-ОАА,-ВЕ (снижение)
НК	+ИЛ6 (увеличение)	+ИЛ10,+ИЛ4 (увеличение)	-СОД (снижение)	
В	+IgM,+Мад,+ИЛ4,+ИЛ10,+IgM (увеличение)	-ЦИК,+ФНО (уменьшение/увеличение соответственно)	-ОАА,-ВЕ (снижение)	+КД (увеличение)
IgA	+Тх (увеличение)	-Тх (снижение)		
IgM	+В (увеличение)			+ВЕ (увеличение)
IgG	+ЦИК,+Мад (увеличение)	+Так (увеличение)	-ДК (снижение)	+ДК,-ОАА,-ВЕ
ЦИК	+IgG,+Мад (увеличение)	-В,+НСТсп	-МДА (снижение)	-СОД (снижение)
МСМ		+ФЧ (увеличение)	-СОД (снижение)	-К (снижение)
Мад	+IgG, +ИЛ4, +Тц, +В, +ЦИК (увеличение)			-ОШ,+ЦП
ФП	+ИЛ4 (увеличение)	+ИЛ6 (увеличение)	+МДА (увеличение)	
ФЧ	+Тх,+Тц (увеличение)	-Т,+МСМ (уменьшение/увеличение соответственно)		
НСТсп	+Т (увеличение)	-ИЛ6,+ЦИК,-ИЛ4 (уменьшение/увеличение соответственно)		-ДК,-ЦП (снижение)
НСТак		+Т,-Тх,+ИЛ4,+ИЛ6 (увеличение/снижение соответственно)	-ЦП	
ИЛ4	+Тц,+Мад,+ФП,+В (увеличение)	+НК,-НСТсп (увеличение/снижение соответственно)		+КД (увеличение)
ИЛ6	+НК (увеличение)	-НСТсп,+ФНО,+ФП	-ДК,+СОД	+ВЕ (увеличение)
ИЛ8				
ИЛ10	+В (увеличение)	+НК (увеличение)	+ВЕ (увеличение)	-ВЕ (снижение)
ФНО-α		+Т,-Тх,+ИЛ4,+ИЛ6,+В (увеличение/снижение соответственно)	+МДА (увеличение)	
МДА		-КД (снижение)	-ЦИК,+ФП,+ФНО	-Т (снижение)
ДК		-ЦП (снижение)	-IgG,-ИЛ6 (снижение)	-НСТсп,+IgG,+ИЛ4 (уменьшение/увеличение соответственно)
КД		-МДА (снижение)		+В,+ИЛ4 (увеличение)
ОШ			-Т (снижение)	-Мад (снижение)
БС	-ОАА, -ВЕ (снижение)	+ОАА,-К,+ВЕ (уменьшение/увеличение соответственно)		
ОАА	-БС,+ВЕ,+К (уменьшение/увеличение соответственно)	-К,+БС (уменьшение/увеличение соответственно)	-В, (снижение)	-Так,-IgG,+Т,+Тх
ВЕ	-БС, +ОАА (уменьшение/увеличение соответственно)	+ОАА (увеличение)	-В,+ИЛ19	-Так,+ИЛ6,-ИЛ10,+IgM, -IgG (уменьшение/увеличение соответственно)
СОД	+ЦП (увеличение)		-НК,-МСМ,+ИЛ6 (уменьшение/увеличение соответственно)	-ЦИК (снижение)
ЦП	+СОД (увеличение)	-ДК (снижение)	-НСТак (снижение)	+Мад,-НСТак (увеличение/снижение соответственно)
К		-БС (снижение)		-МСМ (снижение)

Примечание: (+,-) – положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь; Т – Т-клетки, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические супрессоры, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-клетки, IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп, НСТак – спонтанный и активированные тесты с нитросиним тетразолием, Мад – маркеры адгезии, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 – цитокиновые – про- и противовоспалительные интерлейкины 4, 6, 8, 10, ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, ОШ – основания Шиффа, БС – битиризиновые шивки, ОАА – общая антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза.

Таблица 4. Внесистемные связи лабораторно-клинических показателей пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и гнойной пиодермией

Показатели	АТ (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ)			АТ (ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ)		
	ПС	СП	Σ	ПС	СП	Σ
Иммунологические показатели						
Т					-6	1
Тх	+7,-8,+9	-6	4		-5,-6	2
Тц		+6	1			
Так						
НК	+12		1	+13		
В		-4	1			
IgA				+6,-8,-14		
IgM				-6		
IgG	+11,+12		2	+8		
ЦИК	+11	-2	2	-14,-15	-1,+2	2
МСМ				+9	+1	1
Мад	+11,+12		2	+13		
ФП						
ФЧ	+11		1	-8,+9		
НСТсп						
НСТак		-4	1		-3	1
ИЛ4		+6	1			
ИЛ6	+12	+6	2		-6	1
ИЛ8						
ИЛ10				+10,+11		
ФНО-α						
Метаболические показатели						
МДА				-15		
ДК				+10	-2,+5	2
К						
ОШ	+7		1	+11		
БС				+6		
ОАА				+15		
ВЕ	+12		1	-8		
СОД		-3	1	-13,+14	+2,-3,+6	3
ЦП		-3	1	+15		

Примечание: (+,-) – положительная/отрицательная статистически значимая корреляционная связь; Т – Т-клетки, Тх – Т-хелперы, Тц – Т-цитотоксические супрессоры, Так – Т-активные лимфоциты, НК – натуральные киллеры, В – В-клетки, IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, ФП – фагоцитарный показатель, ФЧ – фагоцитарное число, НСТсп, НСТак – спонтанный и активированные тесты с нитросиним тетразолием, Мад – маркеры адгезии, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 – цитокиновые – про- и противовоспалительные интерлейкины 4, 6, 8, 10, ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, МДА – малоновый диальдегид, ДК – диеновые конъюгаты, ОШ – основания Шиффа, БС – битирозинные шивки, ОАА – общая антиокислительная активность плазмы крови, ВЕ – витамин Е, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, К – каталаза.

Таблица 5. Сводные данные по количеству изменённых показателей и корреляционных связей у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и гнойной пиодермией из разных групп

Показатели	АТ (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ)	АТ (ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ)
Изменённые параметры / %	29/94	17/55
Внутрисистемные связи	42	49
Межсистемные связи	13	20
Внесистемные связи	24	41
ΣΣ связей	79	110
ФРИС	НК ⁻ Т ₃ ЦИК ⁺ (снижение НК 3 ранга, снижение Т-лимфоцитов 3 ранга, увеличение ЦИК 1 ранга)	ЦИК ⁺ IgA ⁺ ИЛ4 ₂ (увеличение ЦИК 3 ранга, увеличение IgA 2 ранга, снижение ИЛ4 2 ранга)
ФМР	СОД ⁺ ОАА ⁻ МДА ⁺ (Увеличение СОД 2 ранга, снижение ОАА 2 ранга, увеличение МДА 1 ранга)	БС ⁺ ОШ ⁺ ОАА ⁻ (увеличение БС 2 ранга, увеличение ОШ 2 ранга, снижение ОАА 2 ранга)

Примечание: числитель – количество изменённых параметров, знаменатель – %; ΣΣ – общая сумма связей; Т – Т-клетки, НК – натуральные киллеры, IgA – иммуноглобулин А, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, ИЛ4 – цитокиновый – про- и противовоспалительный интерлейкин 4, МДА – малоновый диальдегид, ОШ – основания Шиффа, БС – битирозинные шивки, ОАА – общая антиокислительная активность плазмы крови, СОД – супероксиддисмутаза; ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ФМР – формула метаболических расстройств.

При качественном сопоставительном анализе вовлеченности параметров в ассоциации были показаны отличия у пациентов из двух групп по корреляционной активности 6 иммунологических (Тц, Так, МСМ, Мад, НСТак, ФНО- α), 2 метаболических (КД, К) показателей и 7 симптомов СТДР (№6, 7, 10, 13, 14, 15) и 3 симптомов ГП (№1, 4, 5) согласно данным таблиц 1 и 3. Выстраивание порядкового снижающегося рейтинга лабораторно-клинических параметров по их способности образовывать корреляции у пациентов из двух анализированных групп выявило принципиальные качественные отличия: (В) – (Мад) – (Тх) – (IgG, ИЛ4, ИЛ6) – (Тц, ЦИК, ВЕ, СОД) – (НК, ФЧ, НСТак, МДА) – (МСМ, ФЧ, ДК, ОШ, ОАА, ЦП, К, ИЛ10) – (IgA, IgM, НСТсп, ФНО) – (Так, ИЛ8, КД, БС) и (ЦИК, ДК, ОАА, ВЕ, К) – (Т, Тх, НСТак, ВЕ) – (IgG, ФНО) – (IgA, МСМ, Мад, ФЧ, НСТсп, ИЛ4, КД, БС, ЦП, ИЛ10) – (В, МДА) – (Так, НК, IgM, ОШ) – (Мад) – (Тц, ИЛ8). При этом у носителей 3 видов противовирусных антител способность образовывать максимальное (7-8) и минимальное (0) количество связей было у 3 и 4 показателей. У исследованных пациентов с неполным набором антител, соответственно у 9 и 2 тестов, они выделены жирным шрифтом в тексте.

Ещё более демонстративные отличия были установлены при анализе числа статистически значимых связей сигнальных тестов слагаемых формул иммунологических и метаболических расстройств у участников исследования. У пациентов с АТ (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ) слагаемые ФРИС (НК₃·Т₃·ЦИК⁺₁) НК были связаны с +ИЛ6, -СОД, -ПС № -12; Т – с +НСТсп, -ОШ; ЦИК – с +IgG, +Мад, ПС № +11, СП – 2. У носителей АТ к ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ, (ЦИК⁺₃·IgA⁺₂·ИЛ4₂) ЦИК оказались ассоциированными с -В, +НСТсп, -СОД, с ПС № -14, -15, с СП -1, +2; IgA – с ПС +6, -8, -14; ИЛ4 – с +КД, +ДК. У тех же пациентов согласно ФМР (СОД⁺₂·ОАА⁻₂·МДА⁺₁ – увеличение СОД 2 ранга, снижение ОАА 2 ранга, увеличение МДА 1 ранга) СОД коррелировала с +ЦП, -НК, – МСМ, +ИЛ6, с ПС № -3; ОАА – с -БС, +ВЕ, +К. с -Так, - IgG, +Т, +Тх, с ПС +15; МДА – с -ЦИК, +ФП, +ФНО, с ПС -15. То же отмечалось у пациентов с (БС⁺₂·ОШ⁺₂·ОАА⁻₂ – увеличение БС 2 ранга, увеличение ОШ 2 ранга, снижение ОАА 2 ранга): БС согласованно менялись с -ОАА, - ВЕ, с ПС № +6; ОШ – Мад, с ПС +11; ОАА – с -К, +БС. с -Так, - IgG, +Т, +Тх, с ПС № +15. Эти данные свидетельствуют о существенных отличиях способности лабораторных тестов пациентов с СТДР+ГП ассоциироваться в зависимости от наличия трёх или двух видов противогерпесных антител.

Отдельного обсуждения требуют данные связанности вариаций иммунометаболических

тестов и клинических симптомов у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством и глубокой пиодермией. Так, у носителей антител против ВЭБ+ВПГ+ЦМВ было установлено, что Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, ИЛ4, ИЛ6, основания Шиффа, каталаза согласованно менялись с симптомами СТДР – агрессивностью, сниженной самооценкой, соматическими симптомами (неврологическими, диспептическими, кардиологическими), лимфаденопатией. Натуральные киллеры, IgG, Мад, ИЛ6, ЦИК, ФЧ, ВЕ – с утомляемостью, пессимизмом. Церулоплазмин, супероксиддисмутаза – с болью в кожных очагах. Связанность лабораторных параметров с клиническими симптомами СТДР и ГП у пациентов с АТ к ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ оказалась иной. Иммуноглобулины классов М, А, G, МСМ, ЦИК, ВЕ, К, МДА, ОАА, ЦП коррелировали с плаксивостью, сниженной самооценкой и памятью, астенией, соматическими симптомами. ИЛ 10, СОД, К – с пессимизмом, чувством «кома в горле», внутренним напряжением, астенией. Т-клетки, Тх, ИЛ6, диеновые конъюгаты, битиризиновые шивки – с лимфаденопатией, интоксикацией. ЦИК, МСМ, НСТак, диеновые конъюгаты, СОД, церулоплазмин – с наличием гнойных, гиперемированных, болезненных кожных очагов.

Выводы

Основные выводы можно постулировать в нескольких положениях.

1. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство оказалось ассоциированным с глубокой пиодермией и носительством различных комбинаций антител против ВЭБ, ВПГ и ЦМВ.
2. Комплексная патология у пациентов сочеталась с супрессией клеточных, фагоцитарных, антиоксидантных показателей на фоне стимуляции гуморального и метаболического иммунитета, дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.
3. Носительство сочетания 3 видов противовирусных антител (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ) относительно их неполного сочетания (ВЭБ+ВПГ, ВЭБ+ЦМВ) обуславливает достоверное увеличение выраженности иммунометаболических расстройств, но не клинических проявлений заболеваний.
4. Корреляционный анализ выявил сопряженность вариаций иммунометаболических и лабораторно-клинических показателей пациентов.
5. Носительство трёх и двух видов противогерпесных антител оказалось согласованным со сниженным или увеличенным количеством ассоциаций лабораторно-клинических параметров.

Литература

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):357-376. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012
2. Зайченко А.А., Лебедева Е.А. Конституциональная психология мужчин с параноидной шизофренией. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2009;(3):69-77.
3. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037
4. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):90-111. doi:10.1111/nyas.14506
5. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet.* 2022;399(10324):518. doi:10.1016/S0140-6736(22)00187-8
6. Shah SMA, Mohammad D, Qureshi MFH, Abbas MZ, Aleem S. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Community Ment Health J.* 2021;57(1):101-110. doi:10.1007/s10597-020-00728-y
7. AlMukdad S, Harfouche M, Farooqui US, et al. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and genital herpes in Australia and New Zealand: systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e33. Published 2023 Feb 8. doi:10.1017/S0950268823000183
8. Shi M, Zhang X, Chen M. Prevalence of herpes simplex virus 2 among MSM in Mainland China: a systematic review and meta-synthesis. *AIDS Res Ther.* 2022;19(1):46. Published 2022 Oct 1. doi:10.1186/s12981-022-00469-w
9. Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, et al. Herpes simplex. *Pediatr Rev.* 2009;30(4):119-130. doi:10.1542/pir.30-4-119
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А. и др. Избранные проблемы клинической иммунологии. Москва: РУСАЙНС. 2022, 264 с.
11. Земсков А., Земскова В., Бережнова Т. Метаболический иммунитет. Метаболические расстройства, диагностика, коррекция, иммунотерапия. Монография. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2020, 385 p.
12. Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии (монография). Издательство «Белый берег». Москва. 2007, 455 с.
13. Долгов В.В. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Издательство «Триада», Тверь. 2015, С. 34-38.
14. Митрофанова Н.Н., Анцыферова Д.В. Особенности внутрибольничных инфекций в специализированных психиатрических стационарах. *Психиатрия.* 2020;18(4):72-80. doi:10.30629/2618-6667-2020-18-4-72-80
15. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. Иммунология (энциклопедия), том 3. Справочные материалы. Издательство «Триада-Х». 2013, 445 с.
16. Земсков А.М., Земскова В.А., Бережнова Т.А. и др. Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ. № 2017662910 от 21.11.2017 г. «Сигнальные лабораторные маркеры в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов».
17. Фельдблюм И.В., Захаров Ю.А., Климашина А.В. и др. Характеристика заболеваемости пациентов сомато-психиатрического профиля. *Медицинский альманах.* 2015; №1: 144-148.
18. Зубова Е.Ю. Туберкулез легких в психиатрических стационарах. *Вестник российских университетов. Математика.* 2012; №1: 256-262.
19. Мхитарян В.С. Анализ данных : учебник для вузов. Москва: изд-во Юрайт. 2023, 490 с.
20. Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. Тысяча формул клинической иммунологии (монография). Изд-во «Медицина для всех». 2003, 332 с.
21. Zemskov A.M., Zemskova V.A., Shiskina V.V., et al. Immune Metabolic Stress Inflammatory Disease. *Pyelonephritis. Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Science.* 2019; №10(3):76.

Сведения об авторах

Бакулева Надежда Ильинична – аспирант кафедры психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; врач-психиатр кабинета интенсивного оказания психиатрической помощи КУЗ ВО ВОКПНД; e-mail: hoffnungib@mail.ru.

Земскова Вероника Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; e-mail: microbiologyvgtm@yandex.ru.

Чопоров Олег Николаевич – доктор технических наук, профессор, проректор по цифровой трансформации ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; e-mail: onchoporov@vrgmtu.ru.

Ширяев Олег Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии с наркологией ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; e-mail: shiryayevou2009@yandex.ru.

Земсков Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; e-mail: zemskov@vsmaburdenko.ru.

Поступила 14.05.2023.