

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В. Волков, кандидат медицинских наук
Тверской центр судебных экспертиз
E-mail: patowolf@yandex.ru

Морфометрическим методом изучены нарушения иммуноморфологии тимуса, лимфатических узлов и селезенки, обусловленные приемом антипсихотических препаратов. Обоснована концепция «нейролептической иммунопатии», определены признаки стадийности ее морфогенеза.

Ключевые слова: иммунные органы, иммуноморфология, антипсихотики, побочное действие, нейролептическая иммунопатия.

Антипсихотические – АП (нейролептические) препараты дают разнообразные побочные полиорганные эффекты [1, 2], один из которых – негативное воздействие на иммунную систему (ИС), вызывающее ее гипофункцию [1, 3]. Последствия иммуносупрессорного действия АП изучены недостаточно, а сведений о морфологических изменениях иммунокомпетентных органов при антипсихотической терапии (АПТ) вообще нет.

В связи с этим представляет определенный интерес изучение обусловленных приемом АП нарушений иммуноморфологии тимуса, лимфатических узлов (ЛУ) и селезенки. Первый – центральный орган ИС, 2 других – важнейшие периферические [4, 5].

Изучены тимус у 47 психически больных (мужчин – 27, женщин – 20; возраст – 17–68 лет), а также забрюшинные парааортальные ЛУ и селезенка у 56 психически больных (мужчин – 32, женщин – 24; возраст – 25–57 лет), получавших на протяжении разных сроков АП в дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, нередко – в комбинации друг с другом.

Выделено 5 групп больных (2–6-я) с разной продолжительностью лечения: 2-я группа – до 0,5 года, 3-я – от 0,5 года до 1 года, 4-я – от 1 года до 5 лет, 5-я – в течение 6–10 лет, 6-я – >10 лет. Показатели 1-й группы (группа сравнения) приняты за условную норму и получены в ходе предыдущих исследований [6–8].

Критериями невключения в исследование, верифицированными на аутопсии, были: патология иммунных и кроветворных органов; аллергические, хронические воспалительные, инфекционные и онкологические заболевания; иммунодефицитные состояния; гельминтозы; портальная гипертензия разного генеза; прием стероидных гормонов и иммунодепрессантов; длительные экзогенные интоксикации.

Парафиновые срезы тканей исследуемых органов окрашивали гематоксилином и эозином. Для объективной оценки изменений структурно-функционального состояния иммунных органов применены морфометрические методы исследования [9], отвечающие современным требованиям доказательной медицины [10].

При изучении тимуса оценивали 7 количественных параметров, рассчитывали 3 коэффициента. Иммунокомпетентные структуры ЛУ и селезенки изучали по оригинальной методике с помощью собственного унифицированного алгоритма [11, 12]. При этом определяли 5 количественных параметров и рассчитывали 3 (для ЛУ) и 4 (для селезенки) коэффициента. Подробное описание методов исследования приведено в наших предыдущих работах [6–8, 11, 12]. Полученные данные сравнивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Исследование показало, что иммуноморфология тимуса существенно нарушается в ходе АПТ, причем изменения, ассоциированные с длительностью приема АП, имеют разную выраженность и направленность. Наиболее интенсивным процессом является прогрессирующее увеличение количества стромы органа (включая и жировую ткань), приобретающее статистическую значимость после полугода использования АП (3–6-я группы). Параллельно наблюдается значительное снижение количества лимфоидной ткани коркового вещества долек тимуса и увеличение, хотя и в меньшей степени, количества мозгового вещества. Эти разнонаправленные количественные сдвиги, обусловленные побочным действием АП, интегрально отражают величины корково-мозгового индекса. В процессе АПТ, начиная со сроков $>0,5$ года (3–6-я группы), его значения неуклонно падают. Это снижение в указанных группах в сравнении с условной нормой достигает соответственно 30,8; 52,6; 75,6 и 87,8%. В этот же период статистически значимо изменяются размеры и форма самих долек тимуса, что является одним из характерных признаков его акцидентальной инволюции и отражает снижение функциональной иммунной активности органа [13, 14]. Наконец, прием АП приводит к весьма заметным изменениям телец Гассала (ТГ), свидетельствующим о нарушении не только иммунной, но и в какой-то степени – гормональной функции тимуса [15]. Так, размер ТГ статистически значимо нарастает уже после 0,5 года АПТ (3–6-я группы). Напротив, их число существенно снижается лишь при достаточно длительном употреблении АП – >5 лет (группы 5 и 6).

Все описанные структурные сдвиги свидетельствуют о значительном угнетении функциональной иммунной активности тимуса, ассоциированном с длительностью АПТ, что негативно сказывается на общем иммунном статусе организма. Этот процесс приобретает статистически значимый характер уже после 0,5 года приема АП.

Изменения ЛУ и селезенки, обусловленные побочным действием АП, практически одинаковы. В начале АПТ (2-я группа) статистически значимо нарастают явления гипоплазии лимфоидного аппарата этих органов в целом, гипотрофия отдельно взятых лимфоидных фолликулов и уменьшение размера герминативных центров последних, т.е. происходит сужение В-зависимой зоны. В то же время Т-зависимые зоны (корковое плато и паракортекс ЛУ и периаортальные лимфоидные муфты селезенки) заметно не изменяются. Эти морфологические сдвиги отражают сокращение популяции В-лимфоцитов при достаточно стабильном состоянии пула Т-лимфоцитов, что приводит к подавлению главным образом гуморального иммунитета. Данное явление можно рассматривать как срыв адаптации в ответ на воздействие такого экзогенного повреждающего фактора, как побочное иммуносупрессорное действие АП.

Прямо противоположная картина структурно-функционального состояния ЛУ и селезенки наблюдается

при сроках АПТ от 0,5 года до 5 лет (3-я и 4-я группы). В этот период появляются морфологические эквиваленты усиления главным образом гуморального иммунитета при относительной стабильности клеточного. Указанный феномен следует считать проявлением адаптации организма к негативному действию АП.

Напротив, более длительная АПТ (>5 лет и, особенно, >10 лет – 5-я и 6-я группы) вновь приводит к глубокой редукции популяции В-лимфоцитов. Кроме того, страдает и популяция Т-лимфоцитов, что документируется статистически значимым сокращением Т-зависимых зон ЛУ и селезенки.

Таким образом, наблюдающиеся структурно-функциональные изменения ЛУ и селезенки отражают сменяющие друг друга процессы гипоплазии, гиперплазии и вновь гипоплазии и гипотрофии их лимфоидного аппарата (В-зависимой зоны), наблюдающиеся по мере удлинения сроков приема АП. В меньшей степени, но также весьма заметно реагируют на воздействие АП и популяции Т-лимфоцитов обоих органов. Запаздывание реакции популяции Т-лимфоцитов на воздействие АП связано, по-видимому, с угнетением эндокринной функции тимуса лишь после 5 лет АПТ.

В целом патологические морфофункциональные сдвиги, развивающиеся в иммунокомпетентных органах (тимус, ЛУ и селезенка) вследствие побочного иммуносупрессорного действия АП, можно квалифицировать как «нейролептическую иммунопатию», морфогенез которой проходит 3 стадии.

В начале АПТ (до 0,5 года) как морфология, так и иммунная функция тимуса еще заметно не нарушены. Однако иммунная функция ЛУ и селезенки существенно угнетена преимущественно вследствие редукции популяции В-лимфоцитов, что ведет к подавлению гуморального иммунитета (срыв адаптации).

На II стадии (сроки приема АП – от 0,5 года до 5 лет) микроструктура и иммунная функция тимуса уже заметно изменены, хотя это еще серьезно не сказывается на уровне клеточного иммунитета. Вместе с тем происходит восстановление пула В-лимфоцитов ЛУ и селезенки вследствие гиперплазии лимфоидного аппарата в целом, а также гипертрофии отдельных взятых лимфоидных фолликулов.

Терминальная стадия (длительность АПТ – >5 лет) характеризуется повреждением иммунокомпетентных структур всех изученных органов ИС, что сопровождается прогрессирующим снижением неспецифической резистентности организма, связанным с выраженным угнетением гуморального и в меньшей степени – клеточного иммунитета. Кроме того, выявляются признаки снижения эндокринной функции тимуса, ведущего к нарушениям дифференцировки иммунокомпетентных Т-лимфоцитов.

Вполне определенные морфологические изменения, наблюдающиеся в иммунных органах вследствие негативного влияния АП, являются материальной основой прогрессирующей нейролептической иммунопатии.

Литература

1. Волков В.П. Нейролептическая болезнь // Актуальная внутренняя медицина: теоретические проблемы и практические задачи: коллективная научная монография. Под ред. В.П. Волкова / Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов. 2012; 4: 85–118.
2. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. психиат. – 2010; 110 (9): 64–70.

3. Квирикадзе В.В. Влияние психофармакологических препаратов и их комбинаций на иммуоаллергическую реактивность организма и особенности ее при некоторых психических заболеваниях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1969; 39 с.

4. Клиническая иммунология и аллергология. Пер. с англ. Под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана / М.: Практика, 2000; 806 с.

5. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 624 с.

6. Волков В.П. Функциональная иммуноморфология лимфоузлов в аспекте онтогенеза // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. – 2015; 9. [Электронный ресурс]. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2573> (дата обращения: 15.09.2015).

7. Волков В.П. Функциональная иммуноморфология селезенки в возрастном аспекте. Инновации в науке. Сб. статей по материалам XLVI Междунар. науч.-практ. конф. / Новосибирск: СибАК, 2015; 6 (43): 113–23.

8. Волков В.П. Функциональная иммуноморфология тимуса в аспекте онтогенеза. Инновации в науке. Сб. ст. по материалам XLVIII Междунар. науч.-практ. конф. / Новосибирск: СибАК, 2015; 8 (45): 91–9.

9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / М.: Медицина, 1990; 384 с.

10. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов / М.: Диалектика, 2008; 315 с.

11. Волков В.П. К вопросу о морфометрической оценке функциональной иммуноморфологии лимфоузлов: обзор литературы и новый алгоритм // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2015; 7–8. [Электронный ресурс]. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2549> (дата обращения: 12.08.2015).

12. Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезенки // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2015; 5–6. [Электронный ресурс]. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2341> (дата обращения: 11.07.2015).

13. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке // Фундамент. исслед. – 2013; 3: 321–4.

14. Silva M., Pacheco M., Girard A. et al. Thymus morphometry of New Zealand White Rabbits treated with gentamicin // Biotemas. – 2010; 23 (3): 143–8.

15. Беловешкин А.Г. Системная организация телец Гассала / Минск: Медисонт, 2014; 180 с.

MORPHOLOGICAL MEASUREMENTS OF IMMUNOCOMPLIANT ORGANS DURING ANTIPSYCHOTIC THERAPY

V. Volkov, Candidate of Medical Sciences

Tver Forensic Center

A morphometric method was used to study antipsychotic-induced impairments in the immunomorphology of the thymus, lymph nodes, and spleen. The concept of neuroleptic immunopathy is substantiated; the signs of its morphogenesis stages are defined.

Key words: immune organs, immunomorphology, antipsychotic drugs, side effect, neuroleptic immunopathy.