

Павлова Ольга Викторовна

Психо-нейро-иммунные взаимодействия при псориазе: Учебное пособие.
М.: Издательство ЛКИ, 2007. — 48 с.

В данной работе рассматриваются современные сведения об этиологии и патогенезе распространенного хронического кожного заболевания — псориаза, анализируется роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в его развитии, проводится клинико-психологический анализ механизмов развития псориаза.

Для студентов медицинских и психологических специальностей и системы послевузовской подготовки врачей и психологов, а также для всех, кто интересуется психосоматической медициной, дерматологией, нейроиммунологией, психофизиологией, клинической психологией.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор *Г. Ф. Романенко*,
доктор медицинских наук, профессор *Н. А. Сирота*

Издательство ЛКИ. 117312, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, 9.
Формат 60 × 90/16. Тираж 500 экз. Печ. л. 3. Зак. № 860.

Отпечатано в ООО «ЛЕНАНД». 117312, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, д. 11А, стр. 11.

ISBN 978–5–382–00037–4

© Издательство ЛКИ, 2007



Все права защищены. Никакая часть настоящей книги не может быть воспроизведена или передана в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, а также размещение в Интернете, если на то нет письменного разрешения Издательства.

Содержание

Введение.....	4
I. Общие сведения об этиологии и патогенезе псориаза....	6
II. Психо-нейро-иммунные взаимодействия	16
III. Нейроиммунные механизмы психических нарушений при псориазе	20
IV. Общбиологическая основа псориаза	30
V. Клинико-психологические аспекты развития псориаза..	32
Список сокращений	37
Список литературы.....	38

I. Общие сведения об этиологии и патогенезе псориаза

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи, в патогенезе которого существенную роль играют иммунные механизмы. Характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением процесса кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах.

Количество больных псориазом в разных странах составляет 1–3 % [Naldi L., Griffiths C. E. M. 2005; Абдеев P. M. и др. 2006]. В крупных городах с численностью населения более 1 млн псориазом болеют 2,5–3 % жителей [Мордовцев В. Н. и др. 2002]. Среди всех дерматозов удельный вес псориаза составляет около 5 %, причем в последние 10–15 лет наблюдается рост количества больных, «омоложение» болезни, увеличивается частота тяжелых форм [Есипова Е. А. и др. 2006]. Всё это свидетельствует о большой актуальности изучения псориазической болезни и необходимости разработки новых методов ее лечения.

Этиологию данного заболевания связывают с генетической предрасположенностью и воздействием триггерных факторов окружающей среды. Если болен один из родителей, риск развития псориаза у ребенка составляет 8 %, если больны оба родителя, то он увеличивается до 41 %. Предполагается поли-

генный тип наследования. У больных часто обнаруживают HLA класса I: HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-Cw6 [Фицпатрик Т. и др. 1999; Федоров С. М. 2001]. Наблюдается перекрытие хромосомных областей чувствительности к псориазу и другим воспалительным заболеваниям, включая atopический дерматит и болезнь Крона [Пирузян А. Л. и др. 2005]. Можно различать псориаз двух типов. Псориаз первого типа связан с упомянутой системой HLA; этим типом страдают до 65 % больных, причем заболевание чаще всего начинается в возрасте 20–25 лет. Псориаз второго типа не связан с системой HLA и возникает одинаково часто у мужчин и женщин в среднем и пожилом возрасте [Олисова О. Ю. 2004].

Имеются данные о связи псориаза с полиморфизмом Arg/Pro гена p53 — одного из наиболее известных генов, ответственных за программируемую клеточную гибель. Предполагается, что присутствие у больного пролинового аллеля этого гена снижает чувствительность к лечебному воздействию искусственного и естественного УФО, предрасполагая к непрерывному течению болезни без периодов ремиссии в летнее время [Хайрутдинов В. Р. и др. 2005].

Генетическими факторами при псориазе детерминируются иммунные нарушения [Довжанский С. И., Пинсон И. Я. 2006]. Судя по данным последних лет, основу иммунопатогенеза псориаза составляет миграция Т-лимфоцитов из крови в кожу, где происходит их активация антигенпрезентирующими клетками, запускающая каскадный выброс провоспалительных цитокинов [Kormeili T. и др. 2004]. Характер и длительность иммунного воспаления в коже при псориазе зависят, с одной стороны, от количества активированных CD₄⁺-лимфоцитов, способных

поддерживать псориатический процесс, а с другой стороны — от количества CD_8^+ -лимфоцитов, которые на поздних этапах развития реакции гиперчувствительности замедленного типа могут способствовать ограничению иммунного ответа [Камунина О. Р. 2005b].

Основные иммунные процессы в коже при псориазе представлены на следующей схеме (рис. 1).

Во взаимодействии между Т-лимфоцитами, клетками эндотелия, антиген-презентирующими клетками и кератиноцитами участвуют различные молекулы. Миграция Т-лимфоцитов в кожу зависит от экспрессии молекул ICAM-1 и Е-селектина клетками эндотелия сосудов. На Т-лимфоцитах при псориазе повышена экспрессия кожного лимфоцитарного антигена (CLA) и молекулы LFA-1 (leucocyte-function-associated antigen).

Молекула LFA-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц, CD18 (обычной β -цепи) и CD11a (уникальной α -цепи). Молекула LFA-1, за счет своей способности связываться с молекулами межклеточной адгезии ICAM, играет важную роль в продвижении Т-лимфоцитов в кожу, их активации и адгезии с кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Лигандами для молекулы LFA-1 являются молекулы ICAM, которые находятся на антиген-презентирующих клетках, клетках эндотелия, кератиноцитах, фибробластах. Лигандами для CLA являются молекулы Е-селектина, расположенные на эндотелиальных клетках. Экспрессия молекул межклеточной адгезии на лимфоцитах, кератиноцитах и некоторых других клетках существенно повышена [Клеменова И. А. 2006].

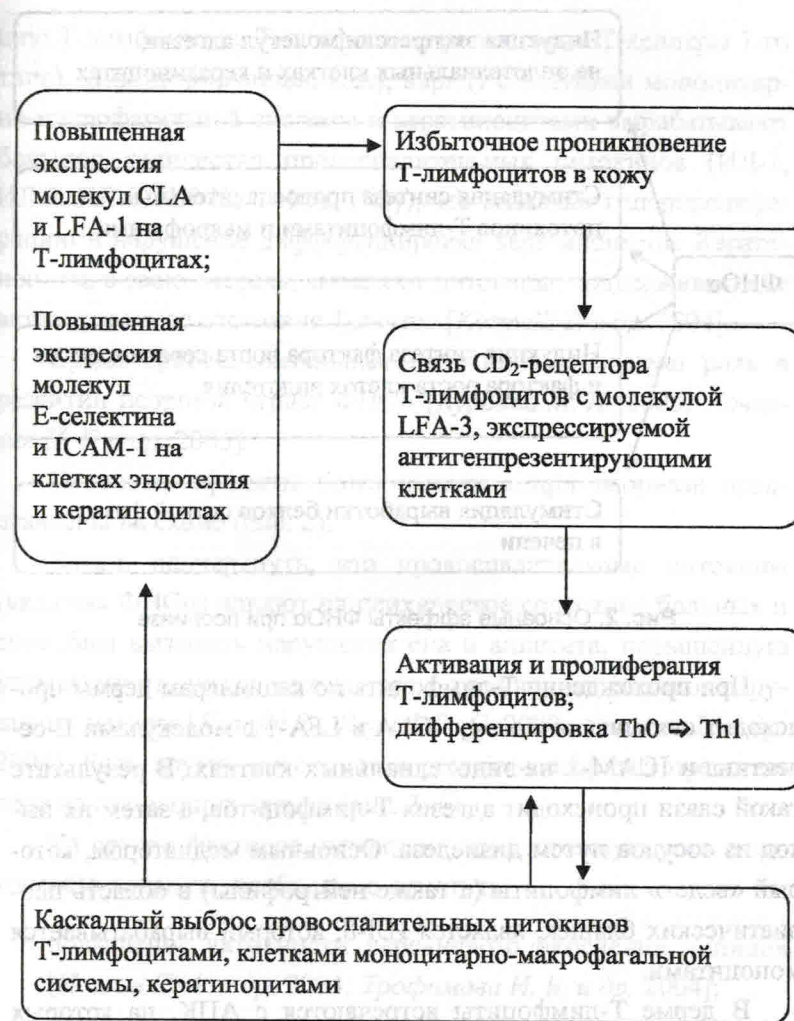


Рис. 1. Основные иммунные процессы при псориазе

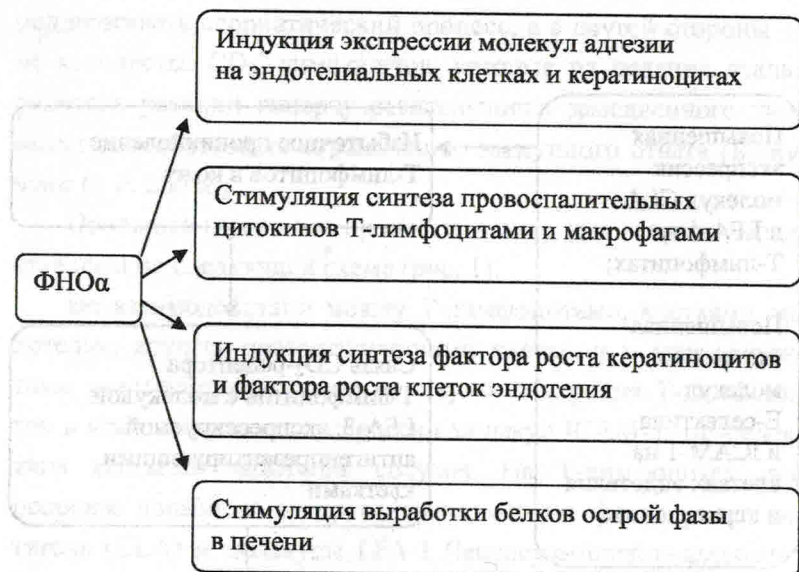


Рис. 2. Основные эффекты ФНОα при псориазе

При прохождении Т-лимфоцита по капиллярам дермы происходит связывание молекул CLA и LFA-1 с молекулами E-селектина и ICAM-1 на эндотелиальных клетках. В результате такой связи происходит адгезия Т-лимфоцитов, а затем их выход из сосудов путем диапедеза. Основным медиатором, который «ведет» лимфоциты (а также нейтрофилы) в область псориазных бляшек, является ИЛ-8, который вырабатывается моноцитами.

В дерме Т-лимфоциты встречаются с АПК, на которых экспрессируется молекула LFA-3. Она является лигандом для CD2-рецептора, экспрессируемого на зрелых Т-лимфоцитах. Связывание CD2-рецептора молекулой LFA-3 является стимулирующим сигналом, вызывающим пролиферацию и актива-

цию Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты (в основном Т-хелперы 1-го типа), инфильтрирующие кожу, наряду с клетками моноцитарно-макрофагальной системы и кератиноцитами вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНОα, ИФγ), что вызывает гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов. Кератиноциты, в свою очередь, выделяют цитокины, поддерживающие активированное состояние Т-клеток [Kormeili T. и др. 2004].

Среди провоспалительных цитокинов ключевую роль в развитии псориаза играет ФНОα [Курдина М. И. 2005; Кочергин Н. Г. и др. 2005].

Основные эффекты этого цитокина при псориазе представлены на схеме (рис. 2).

Важно подчеркнуть, что провоспалительные цитокины (включая ФНОα) влияют на психическое состояние больных и способны вызывать нарушения сна и аппетита, повышенную утомляемость, раздражительность, тревогу, депрессию, нарушения памяти [Kronfol Z., Remick D. G. 2000; Capuron L. и др. 2004]. Роль других цитокинов в развитии псориаза представлена на следующих схемах (рис. 3–6).

Из других факторов, играющих немаловажную роль в патогенезе псориаза, необходимо отметить:

- повышение активности перекисного окисления липидов [Исаков С. А. и др. 2004; Трофимова И. Б. и др. 2004];
- гастроинтестинопатию (повышение проницаемости кишечных стенок для белков и включение β-стрептококков в микробиоценоз слизистой оболочки кишечника) [Короткий Н. Г., Песляк М. Ю. 2005];

III. Нейроиммунные механизмы психических нарушений при псориазе

Открытие и описание физиологических и биохимических механизмов связи между иммунной и нервной системами позволило современным исследователям говорить о вовлечении иммунной системы в патогенез различных психических расстройств [Kronfol Z., Remick D. G. 2000; Raymond N. C. и др. 2000; Kaminska T. и др. 2001; Arnold P. D., Richter M. A. 2001; Skurkovich S. V. и др. 2002; Capuron L. и др. 2003; Miyamoto S. и др. 2003; Коляскина Г. И. и др. 2003; Capuron L. и др. 2004; Козловская Г. В. и др. 2005]. Оказалось, что, как и при других иммунных нарушениях, в иммунопатогенезе психических расстройств существенное значение имеет дифференцировка Th0-клеток (Т-хелперов) по пути Th1 или Th2 [Schwarz M. J. и др. 2001].

В дальнейшем изложении мы будем анализировать некоторые результаты исследования, позволившего впервые сопоставить иммунные нарушения у больных псориазом при наличии и при отсутствии у них шизотипического расстройства личности (ШРЛ). Объект исследования составили 107 больных распространенным вульгарным псориазом; из них 64 страдали ШРЛ (диагноз устанавливался врачом-психиатром). Отмечены статистически значимые различия между

III. Нейроиммунные механизмы психических нарушений при псориазе

группами по ряду показателей, что говорит о несомненном влиянии ШРЛ на иммунный статус больных. Кроме того, отмечена зависимость иммунного статуса больных от варианта течения дерматоза при сопутствующем ШРЛ, а также обнаружено влияние наличия ШРЛ на эффективность проводимого лечения [Павлова О. В. 2004; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005; Павлова О. В. 2005; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005a; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005b; Павлова О. В. 2006]. Наиболее общий результат исследования заключается в установлении связи между Th1/Th2-балансом, психическими расстройствами и особенностями клинических проявлений и течения псориаза.

Иммунные реакции Th1-типа — это реакции, опосредуемые выработкой провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-12) и приводящие в основном к клеточному иммунному ответу (по замедленному типу), а иммунные реакции Th2-типа — это реакции, опосредуемые выработкой противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-4, ИЛ-10) и приводящие в основном к гуморальному иммунному ответу (по немедленному типу). Гуморальный ответ *быстрее*, чем клеточный. Следует также сказать, что иммунная система представляет собой эволюционно более древнюю систему реактивности организма по сравнению с нервной; ответ, опосредуемый нервной системой, *быстрее*, чем иммунный ответ, и является наиболее направленным.

Основные отношения между Th1-реакциями, Th2-реакциями и нейрофизиологическими реакциями, сопровождающими те или иные психические расстройства, представлены на следующей схеме.

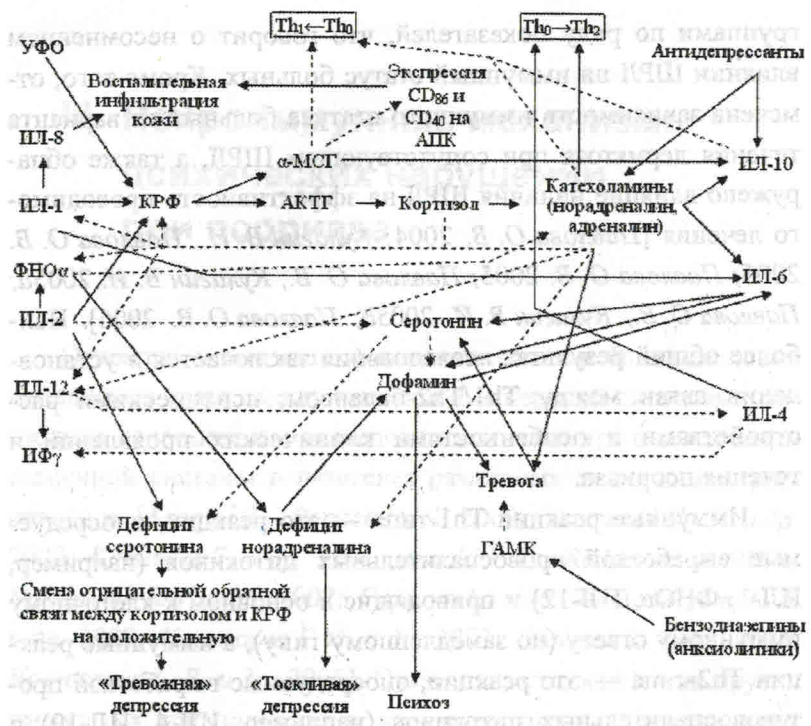


Рис. 7. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и Th1/Th2-баланс. Здесь сплошными стрелками обозначены стимулирующие, пунктирными — ингибирующие эффекты. Отмечены лишь наиболее важные биологически активные вещества и связи между ними

В иммунопатогенезе таких психических расстройств, как депрессия, преобладают реакции Th1-типа. Повышенная продукция ИЛ-2 и других провоспалительных цитокинов способствует усилению катаболизма L-триптофана и снижению продукции серотонина — одного из главных нейромедиаторов, регулирующих настроение. Одним из возможных механизмов

действия антидепрессантов является стимуляция синтеза ИЛ-10, ингибирующего продукцию цитокинов Th1-лимфоцитами. Преобладание реакций Th1-типа при депрессии объясняется также и тем, что, по данным последних исследований, катехоламины (в первую очередь норадреналин и дофамин) способны тормозить Th1-реакции и косвенно стимулировать Th2-реакции. Катехоламины ингибируют продукцию главного провоспалительного цитокина, ИЛ-12, причем этот эффект опосредуется β-адренорецепторами. Поскольку ИЛ-12 стимулирует продукцию ИФγ и ингибирует продукцию ИЛ-4, подавление продукции ИЛ-12 может быть основным механизмом воздействия катехоламинов на Th1/Th2-баланс. Экспериментально доказано, что β2-агонисты подавляют дифференцировку Th0-клеток в сторону Th1 и стимулируют их дифференцировку в сторону Th2 [Elenkov I. J. и др. 2000]. В целом катехоламины способны подавлять синтез ИЛ-12, ИЛ-1, ФНОα, ИФγ и стимулировать выработку ИЛ-10 и ИЛ-6. При депрессии активность катехоламинов понижается, что ведет к сдвигу в сторону Th1-реакций.

Сдвиг в сторону Th1-пути и выработка провоспалительных цитокинов ведут к стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адреноркортикальной системы, повышению уровня КРФ, АКТГ, кортизола, катехоламинов, являющихся анксиогенами. Кортизол по механизму обратной связи тормозит выделение КРФ, а катехоламины способствуют переключению иммунной системы на Th2-реакции. В то же время провоспалительные цитокины могут оказывать депрессивное действие, вызывая дефицит серотонина. Наблюдаемый при депрессии дефицит серотонина снижает чувствительность рецепторов кортизола в

III. Нейроиммунные механизмы психических нарушений при псориазе

мозге, которые тормозят секрецию КРФ. Происходит смена отрицательной обратной связи на положительную, и повышение уровня кортизола начинает способствовать повышению уровня КРФ. В результате к картине депрессии присоединяется тревога. Длительное состояние тревоги, в свою очередь, способствует повышению уровня серотонина и восстановлению отрицательной обратной связи между КРФ и кортизолом [Козловский В. Л. 2002; Нуллер Ю. Л. 2002]. Все это говорит о тесной связи между Th1/Th2-балансом и патогенезом тревоги и депрессии.

Из психических расстройств при псориазе, по нашим наблюдениям, депрессия преобладает над тревогой. Эти данные вполне согласуются с известными фактами о недостаточной активности симпатической нервной системы, преобладании Th1-реакций и ключевой роли ФНО α в развитии псориаза. Дефицит противовоспалительного цитокина ИЛ-10, наблюдаемый при псориазе [Asadullah K. и др. 1998], указывает на возможность патогенетического лечения этого дерматоза антидепрессантами, повышающими продукцию ИЛ-10. Возможные лечебные эффекты этого цитокина при псориазе представлены на рис. 8.

В последние годы иммунному статусу больных депрессией посвящается много исследований. Обнаружено, что профиль цитокинов при депрессии в основном совпадает с профилем цитокинов при хронической сердечной недостаточности [Pasic J. и др. 2003]. В то же время известно, что та или иная патология сердечно-сосудистой системы (миокардиодистрофия, нарушения ритма, гипоксия миокарда и др.) часто выявляется у больных псориазом; более чем у 90 % больных

III. Нейроиммунные механизмы психических нарушений при псориазе

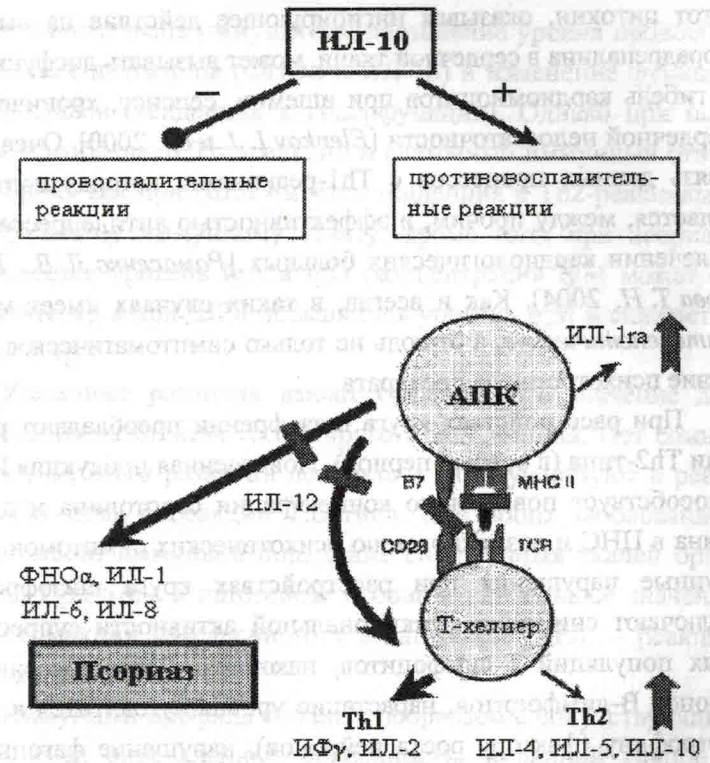


Рис. 8. Нарушение Th1/Th2-баланса при псориазе и действие ИЛ-10 (цит. по: [Asadullah K. и др. 1999]). ИЛ-10 ингибирует продукцию ИЛ-12 антиген-презентирующими клетками и вызывает переключение с Th1-реакции на Th2-реакции

псориазом отмечаются признаки синдрома ранней реполяризации желудочков, который может быть проявлением системной дезорганизации соединительной ткани [Бутов Ю. С. и др. 2000]. Отметим также, что сердце является органом, продуцирующим ФНО α — один из главных цитокинов воспаления.

V. Клинико-психологические аспекты развития псориаза

Психосоматическая медицина не исчерпывает всех возможных подходов к изучению человеческого тела (в норме и в условиях болезни). Как подчеркивает А. Ш. Тхостов, «тело» как субъективная реальность не совпадает с организмом как реальностью объективной [Тхостов А. Ш. 2002]. Обращение к культурно-исторической концепции развития психики «...открывает возможность качественного изменения общего представления о телесном развитии человека (нормальном и аномальном), позволяет рассматривать его как процесс, сопряженный с общим ходом психического развития и вследствие этого не ограниченный только ростом организма, накоплением физиологических изменений. Согласно логике данного подхода, тело человека может рассматриваться как культурно преобразованное, „вписанное“ в определенную исторически и культурно детерминированную перспективу» [Арина Г. А., Николаева В. В. 2005]. Болезнь, с этой точки зрения, есть не только соматический (физиологический) процесс: любая болезнь имеет свои культурные детерминанты, и логику ее развития всегда определяют процессы отражения состояния тела в психике, процессы категоризации и смыслового опосредования.

Согласно А. Ш. Тхостову и Г. А. Ариной, познание своей болезни (нозогнозия) не является однонаправленным процес-

сом, при котором высшие уровни (интеллектуальный, мотивационный) внутренней картины болезни надстраиваются над низшим (уровнем болезненных ощущений): напротив, высшие уровни оказывают на низшие значительное влияние [Тхостов А. Ш., Арина Г. А. 1990]. Это значит, что восприятие болезненных ощущений существенно зависит от отношения больного к своему заболеванию и от свойств категориальной сети, «накладываемой» на тело [Тхостов А. Ш. 2002].

Психологическая сторона болезни не просто составляет неотъемлемую часть болезненного процесса наряду с соматической (физиологической) его стороной. Можно утверждать, что на уровне психологии в определенных случаях «разыгрываются» те же или такие же ситуации, которые одновременно «разыгрываются» на уровне физиологии. Так, исследователи уже давно отмечают формальное сходство некоторых иммунных нарушений и психических расстройств [Семенов С. Ф., Попова Н. Н. 1969]. Например, возможна близость аллергических реакций немедленного типа и состояний тревоги и страха [Павлова О. В. 2004]. Необходимость разграничения «своего» и «чужого», являющаяся главной «проблемой» организма при аллергии, сохраняет всю свою значимость и при самых разных психических расстройствах: в первом случае речь идет о физическом разграничении, во втором — о психологическом разграничении, т. е. о построении и поддержании границы между «Я» и «не-Я», или субъектом и объектом. Иными словами, психика «наследует» одну из базисных проблем, с которыми сталкивается любой живой организм — проблему отграничения организма от окружающей его среды и в то же время взаимодействия с ней (граница, отделяющая организм от сре-

ды, в то же время служит соединению, контакту организма со средой). Вопрос о способах построения субъект-объектной границы поэтому является одним из наиболее интересных вопросов современной психологии [Тхостов А. Ш. 1994].

Очевидно, что из всех болезней, в развитии которых можно предполагать участие психосоматических механизмов, болезням кожи принадлежит исключительное место. Это определяется естественной ролью кожи как границы человеческого тела. Психологически граница тела не обязательно совпадает с кожным покровом; более того, психологическая и физическая (физиологическая) границы тела и не должны совпадать [Тхостов А. Ш. 2002; Бескова Д. А., Тхостов А. Ш. 2005]. Однако физическому контакту, опосредуемому кожей, принадлежит существенная роль в формировании субъект-объектной границы у ребенка и в обеспечении функций этой границы у взрослого человека. Состояние кожи не только *отражается* в состоянии психики (например, способствуя развитию чувства неполноценности у больных хроническими дерматозами), но и *отражает* его (например, крапивница может быть проявлением эмоционального стресса). Кроме того, кожа является органом, позволяющим не только *выражать* психологические проблемы, но и показывать, *демонстрировать* их другим людям: кожа может быть мишенью для конверсионных расстройств (неслучайно, например, еще П. В. Никольский считал экзему проявлением истерии [Никольский П. В. 1901]).

Поскольку нет такого психологического процесса, который бы в конце концов не служил развитию отношений человека с миром объектов или другими людьми (или не отражал эти отношения), то можно предполагать, что любой психологиче-

ский процесс имеет прямое или косвенное отношение к построению субъект-объектной границы (включая формирование образа тела, построение телесной границы, создание представлений человека о своем внешнем виде и т. п.). Прежде всего это касается эмоциональных состояний, представляющих собой систему сигнализации о *личностном смысле* для человека той ситуации, в которой он находится, о возможности или невозможности удовлетворения той или иной потребности, предмет которой — всегда вне субъекта, т. е. во внешнем мире [Леонтьев А. Н. 2001]. Неудивительно, что «выразителем» эмоционального состояния часто становится именно кожа. Например, «старение» кожи может отмечаться при депрессии, острые воспалительные изменения в коже (включая образование везикул или волдырей) — при страхе или тревоге.

По словам К. Изарда, «какой бы ни была эмоция, переживаемая человеком, — мощной или едва выраженной — она всегда вызывает физиологические изменения в организме, и эти изменения порой столь серьезны, что их невозможно игнорировать» [Изард К. 1999, с. 39]. Как уже отмечалось выше, псориазу достаточно часто сопутствует тревожно-депрессивный синдром с преобладанием депрессии. В современных психологических концепциях депрессии существенную роль отводят инертности системы регуляции эмоций, проявляющейся в трудности или невозможности переключения с одного объекта на другой, т. е. в патологической фиксации на определенном предмете или круге представлений: больной депрессией «привязан» к определенной мысли (обычно это негативная оценка себя, своего жизненного пути и своих перспектив), и ему крайне трудно переключиться на что-либо другое, на дру-