

Павлова Ольга Викторовна

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

В работе рассматриваются современные данные об этиологии и патогенезе атопического дерматита, анализируются механизмы психо-нейро-иммунных взаимодействий при этом заболевании и формулируется концепция его патогенеза, учитывающая состояние и взаимосвязи интегративных систем организма и психической сферы больных. Предлагаемые сведения об иммунных нарушениях, сопровождающих те или иные расстройства психики, будут полезны для изучающих психосоматические аспекты не только кожных, но любых других болезней.

Предназначается для студентов и аспирантов медицинских и психологических специальностей, 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. № 861.

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

ISBN 978–5–382–00036–7

© 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 атопического дерматита.....	6
II. Иммунные нарушения при атопическом дерматите.....	9
III. Психо-нейро-иммунные взаимодействия.....	12
IV. Участие кожи в психо-нейро-иммунных взаимодействиях.....	14
V. Роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в патогенезе атопического дерматита.....	22
1. Особенности регуляции функций кожи при атопическом дерматите.....	22
2. Иммунная система и психика.....	23
3. Патогенез психических расстройств при атопическом дерматите.....	29
VI. Общебиологическая основа атопического дерматита.....	34
Список сокращений.....	38
Список литературы.....	39

II. Иммунные нарушения при atopическом дерматите

Основные закономерности функционирования иммунной системы при АД, как уже отмечено, связаны с дифференцировкой Th0-лимфоцитов: антигенная стимуляция Th0 ведет к их дифференцировке в основном в сторону Th2, инициирующих IgE-опосредованный иммунный ответ. Переключение в пользу Th2, ведущее к стимуляции В-клеток, происходит в центральных органах иммунной системы и находится под влиянием генетического контроля. Аллергенспецифические Th0-, Th1-, Th2-лимфоциты также могут быть обнаружены в периферической крови, как и в случае с аллергенспецифическим IgE. Т-лимфоциты формируют основной состав воспалительного инфильтрата в дерме при АД. При этом на ранних стадиях преобладают Th2, а на поздних стадиях — Th1. Оба эти клона стимулируются IgE-несущими и антиген-распознающими дендритическими клетками, что приводит к сложному цитокиново-медиаторному воздействию, реализующемуся этими клетками, и соответственно — к воспалению и зуду [Кочергин Н. Г. 2004].

Иммунные нарушения при АД неоднородны. Многими авторами выделяется подгруппа больных (до 10–40 %) с клиническими проявлениями АД, но без повышения уровня сывороточных IgE-антител; в анамнезе таких больных отсутствуют указания на другие atopические заболевания [Кочергин Н. Г. 2004]. Этот тип АД называют эндогенным или IgE-неассоциированным, в противоположность экзогенному или IgE-ассоциированному. Возможное развитие АД как в связи с atopией и высоким

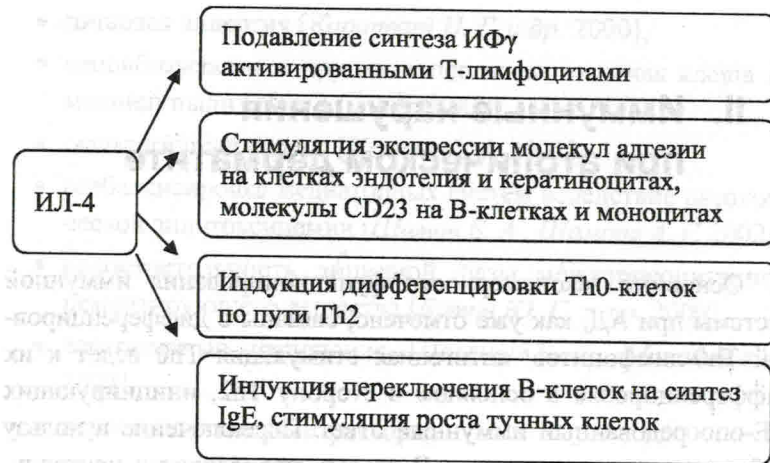


Рис. 1. Основные эффекты ИЛ-4 при atopическом дерматите

уровнем IgE, так и без этого, свидетельствует о наличии псевдоаллергической формы дерматита, индуцируемой различными факторами на фоне блокады β-адренорецепторов [Сергеев Ю. В. 1990; Феденко Е. С. 2000].

Дифференцировка Th0-клеток по пути Th1 или Th2 регулируется многими факторами, из которых ведущую роль играют цитокины. При этом наибольшую роль в патогенезе atopии играют ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10, ИФα и ИФγ: присутствие ИФγ, ИЛ-12 и отсутствие ИЛ-4 способствует образованию Th2-лимфоцитов, а присутствие ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10 и отсутствие ИФγ — образованию Th2-лимфоцитов. Важное значение имеет *селективность пути дифференцировки* Th0-клеток, с одной стороны, и *возможность переключения* Th1↔Th2 — с другой. Преобладание реакций Th2-типа при АД сопровождается повышением уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и общего IgE и снижением уровня ИФγ. Соотношением уровня ИЛ-4 и ИЛ-5 в основном определяется характер воспаления в коже. Островоспалительные изменения характери-

зуются повышением продукции ИЛ-4, а хроническое воспаление — увеличением синтеза ИЛ-5.

Основные эффекты ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 при atopическом дерматите представлены на схемах (рис. 1–3).

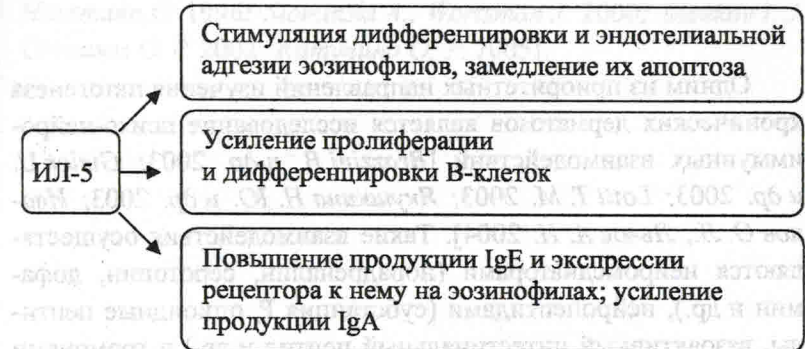


Рис. 2. Основные эффекты ИЛ-5 при atopическом дерматите

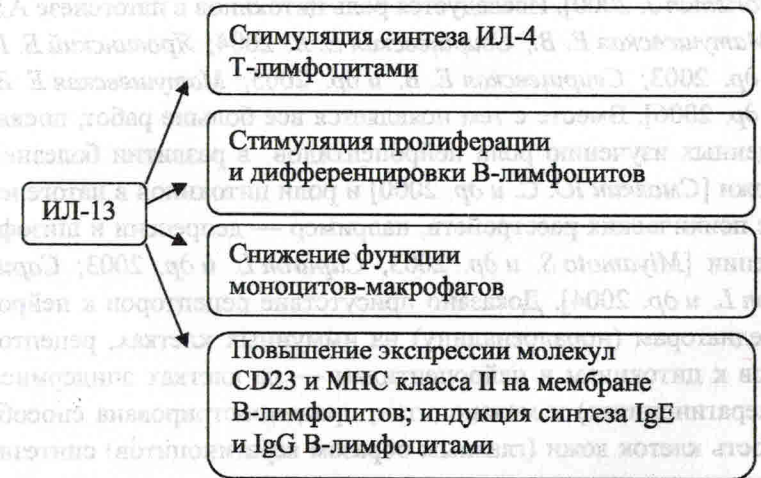


Рис. 3. Основные эффекты ИЛ-13 при atopическом дерматите

IV. Участие кожи в психо-нейро-иммунных взаимодействиях

Применение иммуноцитохимических методов позволило современным исследователям продемонстрировать наличие в различных структурах кожи рецепторов ко многим биологически активным веществам — медиаторам, пептидам, гормонам [Slominski A., Wortsman J. 2000].

В коже присутствуют:

- М- и Н-холинорецепторы,
- адренорецепторы,
- рецепторы серотонина,
- рецепторы глутамата и аспартата,
- рецепторы гистамина,
- рецепторы практически для всех пептидных гормонов гипоталамо-гипофизарной системы — производных проопиомеланокортина (АКТГ, МСГ), опиоидных пептидов (эндорфинов, энкефалинов), кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) и урокортина,
- рецепторы нейрокининов, которые могут активироваться как веществом Р, так и нейрокининами А и В,
- рецепторы пептида, ассоциированного с геном кальцитонина (CGRP — calcitonin gene-related peptide), вазоактивного интестинального пептида (ВИП), нейропептида Y, фактора роста нейронов и других нейротрофинов,
- рецепторы соматостатина,

- рецепторы глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых стероидных гормонов.

В то же время сама кожа способна синтезировать многие из перечисленных биологически активных веществ, что позволяет считать ее органом, влияющим на нейроэндокринную регуляцию функций организма. В коже синтезируются:

- ацетилхолин,
- катехоламины,
- серотонин,
- глутамат и аспаргат,
- нейропептиды — ПОМК и его производные (АКТГ, α -МСГ, β -МСГ, β -эндорфин), мет- и лей-энкефалины, КРФ и урокортин, а также вещество Р, нейрокинин А, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина, ВИП, нейропептид Y,
- соматостатин, галанин, предсердный натрийуретический пептид, брадикинин, холецистокинин, гастрин-рилизинг пептид,
- нейротрофины,
- стероидные гормоны.

Наличие в коже (на кератиноцитах, меланоцитах, клетках кожных желез, иммунных клетках, на различных образованиях дермы) рецепторов к медиаторам, пептидам, гормонам обеспечивает нейроэндокринную регуляцию всех функций кожи, и в том числе — пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, меланогенеза, защитной функции.

Провоспалительный эффект в коже (выработку или выброс факторов воспаления, вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, отек, зуд) способны вызывать:

- норадреналин (путем активации α -адренорецепторов),
- серотонин,
- КРФ и урокортин (правда, возможно и противоположное действие КРФ),
- нейрокинин А и вещество Р,
- пептид, ассоциированный с геном кальцитонина,
- ВИП (хотя кожное его введение вызывает небольшое сокращение прилива крови к месту введения).

Противовоспалительное действие в коже способны оказывать:

- ацетилхолин,
- норадреналин (путем активации β -адренорецепторов),
- АКТГ и α -МСГ,
- β -эндорфин и энкефалины,
- нейропептид Y,
- кортикостероиды.

Следует отметить, что эффекты названных веществ чаще всего не являются односторонними и зависят от концентрации вещества, стадии воспалительного процесса, окружения и т. д.

Пролиферацию или дифференцировку кератиноцитов способны стимулировать:

- ацетилхолин (путем активации Н-холинорецепторов),
- норадреналин (путем активации β -адренорецепторов),
- гистамин,
- вещество Р,
- нейрокинины А и В,
- пептид, ассоциированный с геном кальцитонина,

- ВИП,
- нейротрофины.

Тормозят пролиферацию кератиноцитов такие вещества, как:

- мет- и лей-энкефалины,
- кортикостероиды.

Большая часть указанных веществ способна влиять и на иммунные функции кожи [Slominski A., Wortsman J. 2000].

При заболеваниях кожи изменяется функциональная активность самых разных веществ, причем не только в центральной нервной системе, но и в периферических органах и тканях. Это связано как с самими патогенетическими процессами (например, изменением состояния ноцицептивной/антиноцицептивной системы, системы возбуждения и торможения и др.), так и с приемом различных лекарственных препаратов, изменяющих активность ряда веществ (гистамина, серотонина, дофамина и других). Разбалансировка медиаторных систем отмечена, в частности, при АД; по мнению ряда исследователей, одной из причин возникающего при этом заболевания «медиаторного хаоса» может служить патологическая эндотоксинемия, ведущая к клеточной гипоксии, активации симпатической нервной системы и системы комплемента, что сопровождается лизисом лейкоцитов и агрегацией тромбоцитов с выходом биологически активных веществ (кининов, гистамина, серотонина) [Шамов Б. А., Шамова А. Г. 2002].

Основную роль во взаимодействии между кожей, иммунной и нервной системами играют нейропептиды [Lotti T. M. 2003]. Головной мозг способен модулировать локально индуцированные воспалительные изменения в коже, и наоборот, кожа может влиять на биохимические процессы в мозге, при-

чем это взаимовлияние опосредуется такими пептидами, как α -МСТ [Brazzini B. и др. 2003]. Известно о роли опиоидных пептидов в поддержании кожного гомеостаза [Slominski A., Wortsman J. 2000]. Отмечена эффективность транскраниальной электростимуляции опиатных структур мозга, вызывающей улучшение различных функций организма при АД, экземе, псориазе, а также у больных акне [Силина Л. В. 2001; Василенко А. А. и др. 2004]. При атопическом дерматите также отмечена эффективность эндоназального электрофореза даларгина, стимулирующего выработку адаптивных гормонов (включая АКПГ) и нейропептидов (лей-энкефалинов, β -эндорфина) [Глазунова И. Б. и др. 2006].

Окончания чувствительных С-волокон, входящих в структуру органов-мишеней аллергии, способны воспринимать определенные стимулы (температурные воздействия, давление, раздражение разными веществами) и передавать информацию в центральную нервную систему. В ответ на раздражение в концевых С-волокнах выделяются нейропептиды: вещество Р, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина, и др. [Смолкин Ю. С. и др. 2000]. Участие пептидергической нервной системы в манифестации АД обусловлено и анатомической связью между клетками Лангерганса, кровеносными сосудами и С-окончаниями нервных волокон [White A. и др. 1990]. Нейропептиды участвуют как в иммунологической, так и в патологической фазе аллергического воспаления, а также индуцируют высвобождение гистамина из мастоцитов кожи. Дегранулирующее действие пептидов наблюдается даже при тех ситуациях, при которых тучные клетки десенсибилизированы к соответствующему антигену, анти-IgE-антителам, С₅-фракции комплемента [Hashiro M., Okumura M. 1997]. Это положение становится особенно важным, когда речь заходит об условно-рефлекторном закреплении пептидергической реакции на

раздражение в отсутствие сенсibilизации к определенным антигенам или при ее редукции [Смолкин Ю. С. и др. 2000]. Все это свидетельствует о важной роли нейропептидов в развитии таких болезней кожи, как АД и псориаз [Panconesi E., Hautmann G. 1996; Бахмистерова А. А., Бычко-Токовой И. С. 2000].

Особую роль в развитии болезней кожи многие исследователи отводят вегетативной нервной системе [Елькин В. Д. 2001; Елькин В. Д. 2003; Левковец И. Л., Разнатовский К. И. 2003; Полещук В. Л., Монахов К. И. 2003 и мн. др.]. Изменения симпатического и парасимпатического тонуса весьма показательны для целого ряда кожных патологических процессов; вегетативная нервная система выступает при этом как одно из звеньев в деятельности ЦНС, определяющей функциональное состояние кожных покровов. Кроме того, вегетативная нервная система тесно взаимодействует с иммунной [Elenkov I. J. и др. 2000]. Известно о присутствии рецепторов ацетилхолина на эффекторных клетках аллергии (базофилах и тучных клетках). Ацетилхолин и его агонисты тормозят выделение медиаторов воспаления этими клетками [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]. Однако при длительном повышении парасимпатического тонуса ацетилхолин вызывает стойкое расширение сосудов кожи, с чем может быть непосредственно связано поддержание хронического зуда и сыпи при различных кожных болезнях. Возрастание концентрации ацетилхолина и активности холинэстеразы в крови обнаруживают при АД других дерматозах; в пораженных участках содержание ацетилхолина при этом может повышаться в 5–15 раз [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

На кератиноцитах обнаружены как Н-, так и М-холинорецепторы. При этом, по данным иммуноцитохимических исследований, число и подтип рецепторов зависят от стадии диффе-

V. Роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в патогенезе атопического дерматита

1. Особенности регуляции функций кожи при атопическом дерматите

При АД происходит разбалансировка системы иннервации кожи, что выражается в увеличении сенсорных и уменьшении адренергических автономных нервных волокон, гипертрофии нервных окончаний, повышенной продукции нейропептидов, дефиците белков, расщепляющих нейропептиды, а также неспособности рецепторного аппарата кожи. Одним из главных следствий этого является зуд, отражающий степень кожной чувствительности в ответ на химические или другие стимулы, воздействующие на рецепторы нейронов [Феденко Е. С. 2004]. Зуд у больных АД и у здоровых людей различается по механизму развития. В ответ на инъекцию гистамина или вещества Р у здоровых людей возникает интенсивный кожный зуд, тогда как больные АД отмечают лишь слабое чувство зуда. Аппликация ацетилхолина у больных АД вызывает в большей степени зуд, чем боль [Heyer G. R. и др. 1991; Heyer G. R., Hornstein O. P. 1999; Rukwied R. и др. 2000].

Вегетативные нарушения при АД связаны в основном с повышением активности α -адренорецепторов и холинорецепторов на фоне угнетения активности β -адренорецепторов. Отражением этого адренергического дисбаланса является белый

дермографизм, отмечающийся у 80 % больных АД [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]. Несколько лет назад было показано, что у детей, страдающих АД, преобладает симпатикотонический вариант исходного вегетативного тонуса (34,4 %), реже встречаются эутония (31,1 %), смешанный тонус (22,9 %) и ваготония (11,4 %) [Казначеева Л. В., Молокова А. В. 2000a]. При этом сниженная вегетативная реактивность по асимпатикотоническому типу отмечается почти у половины больных [Казначеева Л. В., Молокова А. В. 2000b]. По другим данным, обострение атопического дерматита у детей сопровождается выраженной ваготонией (недостаточность симпатического и повышение парасимпатического влияния), а преобладающая вегетативная реактивность относится к гиперсимпатикотоническому типу: эти наблюдения, а также данные о динамике липидного обмена позволяют предполагать, что в патогенезе атопического дерматита существенную роль играет хроническая стрессовая реакция с последовательной сменой эрготропной и трофотропной стадий [Боткина А. С. 2003].

Помимо адренергического дисбаланса, для АД характерны преобладание холинергического звена вегетативной регуляции, повышение содержания серотонина в сыворотке крови, повышенная продукция пептидов семейства ПОМК, повышение уровня β -эндорфина в сыворотке крови. Морфологический анализ кожных биоптатов, взятых у больных АД, выявил повышенное количество нервных волокон, выделяющих субстанцию Р — один из важных нейропептидов воспаления [Foreman J., Jordan C. 1983].

2. Иммунная система и психика

Иммунная система вовлечена в патогенез самых разных психических расстройств [Kronfol Z., Remick D. G. 2000; Ray-

mond 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]. Так же, как и при других иммунных нарушениях, в иммунопатогенезе психических расстройств существенное значение имеет дифференцировка Th0-клеток по пути Th1 или Th2 [Schwarz M. J. и др. 2001].

Нами было проведено исследование, позволившее впервые сопоставить иммунные нарушения у больных АД при наличии и при отсутствии шизотипического расстройства личности (ШРЛ). Были отмечены статистически значимые различия между группами по ряду показателей, что говорит о несомненном влиянии ШРЛ на иммунный статус больных. Кроме того, была отмечена и 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. 2005a; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005b; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005].

Руководствуясь результатами собственных исследований и данными литературы, мы постараемся схематически изобразить взаимосвязи между функциональной активностью ряда цитокинов и некоторыми симптомами психических расстройств (рис. 4).

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

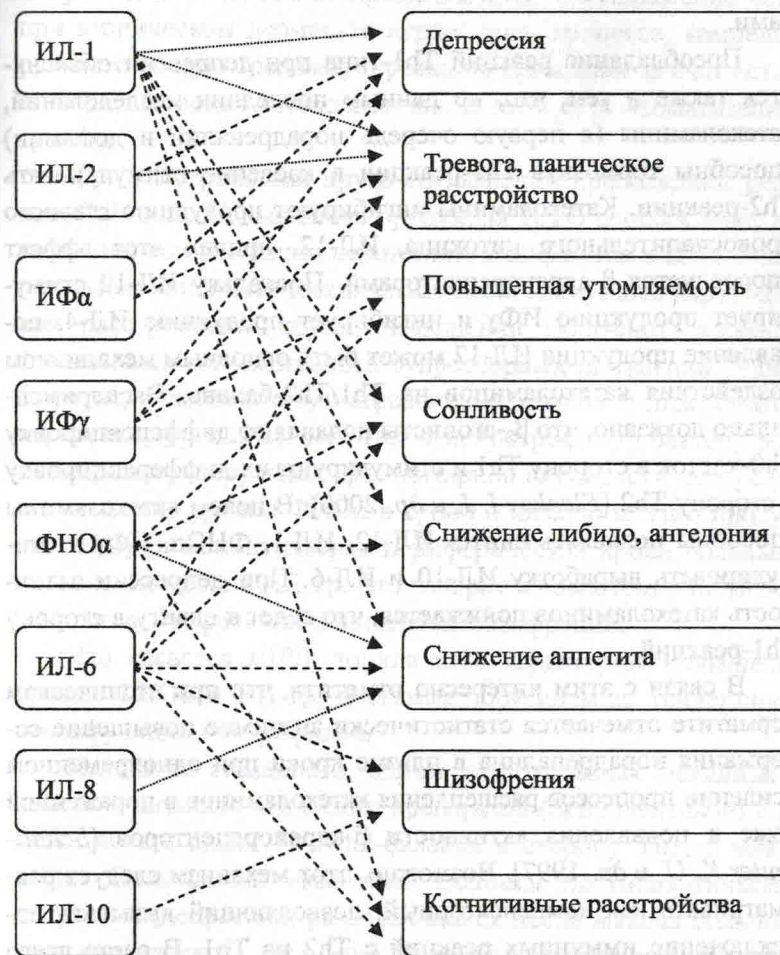


Рис. 4. Взаимосвязи между функциональной активностью некоторых цитокинов и некоторыми проявлениями психических расстройств. Мелким пунктиром обозначены эффекты, предполагаемые или выраженные незначительно

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 ИФ γ и ингибирует продукцию ИЛ-4, подавление продукции ИЛ-12 может быть основным механизмом воздействия катехоламинов на Th1/Th2-баланс. Экспериментально доказано, что β_2 -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, ФНО α , ИФ γ и стимулировать выработку ИЛ-10 и ИЛ-6. При депрессии активность катехоламинов понижается, что ведет к сдвигу в сторону Th1-реакций.

В связи с этим интересно отметить, что при атопическом дерматите отмечается статистически значимое повышение содержания норадреналина в плазме крови при одновременном усилении процессов расщепления катехоламинов в пораженной коже и подавления активности β -адренорецепторов [Schallreuter K. U. и др. 1997]. Возможно, этот механизм следует рассматривать как компенсаторный, позволяющий вызывать переключение иммунных реакций с Th2 на Th1. В свете всего сказанного становится совершенно понятным и тот факт, что в острую фазу атопического дерматита преобладает тревога (связанная с повышенной активностью катехоламинов и, следовательно, Th2-реакциями), а в хроническую — депрессия (связанная с подавлением активности катехоламинов и Th1-ре-

акциями). Это позволяет предположить, что поражение кожи при атопическом дерматите играет роль процесса, компенсирующего общую тревожную реакцию организма за счет активного расщепления катехоламинов. В этом суть «соматизации» тревоги.

При расстройствах круга шизофрении преобладают реакции Th2-типа. Повышенная продукция ИЛ-6 способствует повышению концентрации серотонина и дофамина в ЦНС и возникновению психотических симптомов. Иммунные нарушения при расстройствах круга шизофрении включают снижение функциональной активности супрессорных популяций T-лимфоцитов, накопление аутоагрессивных клонов B-лимфоцитов, нарастание уровня аутоантител к нейротрофину (фактору роста нейронов), нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов, высокие уровни ФНО α в крови и низкую *in vitro* продукцию ИФ γ (в мононуклеарах периферической крови больных), повышение уровня ИЛ-1 β . Это говорит о вовлечении не только Th2-, но и Th1-реакций в патогенез шизофрении.

Что касается ШРЛ, то для него характерны повышение уровня ФНО α и ИЛ-1 β , дисгаммаглобулинемия, тенденция к гиперфункции нейтрофилов.

Исходя из сказанного, одним из возможных механизмов действия антипсихотических препаратов (нейролептиков) следует считать сдвиг Th1/Th2-баланса в сторону Th1, с чем и может быть связан известный феномен постпсихотической депрессии (депрессии, развивающейся после выхода больного из психотического приступа). В то же время важно отметить, что шизофренические приступы часто сочетаются с депрессивной симптоматикой (при депрессии преобладают Th1-реакции). Следует также подчеркнуть существование обратной связи между психическими расстройствами и иммунными нарушениями. Наличие такой связи обуславливает сложную