

Краснова Ольга Викторовна

Психо-нейро-иммунные взаимодействия при часто встречающихся хронических заболеваниях кожи: Учебное пособие.
М.: Издательство ЛКИ, 2018. — 156 с.

В настоящей книге исследуется роль психо-нейро-иммунных взаимодействий при часто встречающихся хронических заболеваниях кожи. Предлагаемые сведения об иммунных нарушениях, сопровождающих те или иные расстройства психики, будут полезны для изучающих психосоматические аспекты не только кожных, но любых других болезней.

Книга состоит из трех частей. В первой части представлены основные сведения о функциональных связях между состоянием кожи и состоянием нервной системы и психики, рассмотрены механизмы развития психических расстройств при кожных болезнях, проанализировано участие нервной системы и психики в развитии болезней кожи, затронут вопрос о психо-нейро-иммунных взаимодействиях и роли иммунной системы в развитии психических расстройств. Во второй части излагаются современные сведения об этиологии и патогенезе распространенного хронического кожного заболевания — псориаза, анализируется роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в его развитии, проводится клиничко-психологический анализ механизмов развития псориаза. В третьей части 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.

Книга предназначена для студентов и аспирантов медицинских и психологических специальностей, а также для всех, кто интересуется психосоматической медициной, дерматологией, нейробиологией, психофизиологией, клинической психологией.

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. Г. Ф. Романенко;
д-р мед. наук, проф. Н. А. Сирота

Издательство ЛКИ. 117335, Москва, Нахимовский пр-т, 56.
Формат 60×90/16. Печ. л. 9,75. Зак. № АО-454.

Отпечатано в ООО «ЛЕНАНД».

117312, Москва, проспект Шестидесятилетия Октября, 11А, стр. 11.

ISBN 978–5–382–01807–2

© Издательство ЛКИ, 2018

20624 ID 232863



9 785382 018072



ПСИХО-НЕЙРО-ИММУННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И КОЖА

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 владельца.

Содержание

| | |
|---|----|
| Введение..... | 4 |
| I. Гомеостаз и функциональное состояние..... | 6 |
| II. Психо-нейро-иммунные взаимодействия | 10 |
| III. Участие кожи в психо-нейро-иммунных взаимодействиях..... | 12 |
| IV. Факторы иммунопатогенеза психических расстройств.. | 22 |
| V. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и патогенез кожных болезней | 31 |
| VI. Клинико-психологическая характеристика кожных болезней | 37 |
| Список сокращений | 40 |
| Список литературы..... | 41 |

Посвящается светлой памяти
отца, Виктора Ивановича Павлова,
и учителя, Валерия Ивановича Кулагина

Введение

Настоящая работа предназначена как пособие для изучающих психосоматическую медицину, дерматологию, психофизиологию, клиническую психологию. Здесь представлены основные сведения о функциональных связях между состоянием кожи и состоянием нервной системы и психики, рассмотрены механизмы развития психических расстройств при кожных болезнях, проанализировано участие нервной системы и психики в развитии болезней кожи, затронут вопрос о психо-нейро-иммунных взаимодействиях и роли иммунной системы в развитии психических расстройств. Знакомство с этой работой послужит развитию у учащихся представлений о современной интегративной медицине, в изучении любого болезненного процесса делающей акцент на межсистемные связи.

Изучением различных аспектов взаимосвязи между состоянием кожи и состоянием психики занимается особая научная дисциплина — психодерматология. По проблемам психодерматологии созываются симпозиумы, издаются специализированные сборники и монографии, выходит множество работ на разных языках. Последнее руководство по психодерматологии вышло в Берлине в 2006 г. [Harth W., Gieler U. 2006]. Исторические сведения о становлении психодерматологии достаточно полно представлены в статьях О. Л. Иванова и А. Б. Сму-

левича [Иванов О. Л. и др. 1999; Иванов О. Л., Львов А. Н. 2004; Смулевич А. Б. и др. 2005; Иванов О. Л. 2006].

Предметом психодерматологии можно назвать комплекс связей и отношений между кожей и психикой, выявляемых как в норме, так и в условиях болезни кожи либо болезни психики. Таким образом, предмет психодерматологии покрывает как физиологические/патофизиологические процессы, так и психологические/патопсихологические процессы, связывающие кожу и психику сложными двусторонними связями.

Такое понимание предмета психодерматологии неизбежно ставит исследователя перед необходимостью ясного осознания и учета психофизической (психофизиологической) проблемы, сформулированной Р. Декартом. Поскольку, однако, эта проблема требует отдельного рассмотрения, которое невозможно предпринять в рамках данной работы, мы ограничимся лишь кратким замечанием о нашем отношении к ней. В данной работе будут *описываться* физиологические процессы, протекающие в организме, и соответствующие им изменения психики (например, нарушения медиаторного баланса и переживание тревоги у больных псориазом или атопическим дерматитом), т. е. попытка *решения* психофизической проблемы предприниматься не будет. В то же время следует отметить, что в данной работе будут исследоваться прежде всего *структурные и функциональные связи*, выявляемые внутри отдельных систем организма (включая психику как нефизиологическую систему) или между ними. Таким образом, наш подход вполне отвечает требованиям современной науки, характеризующейся переносом внимания исследователя с субстанции на отношения и таким образом «снямающей» психофизическую проблему.

IV. Факторы иммунопатогенеза психических расстройств

В настоящее время активно исследуются иммунные механизмы развития психических болезней — таких, как депрессия, психозрения, тревожные и обсессивно-компульсивные расстройства [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; Capuron L. и др. 2004; Коляскина Г. И. и др. 2003; Козловская Г. В. и др. 2005]. 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].

Основными регуляторами иммунного ответа являются цитокины — высокопотентные полипептиды, обеспечивающие реакцию на внедрение чужеродных тел, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию кожи [Смирнова Г. И. 1998]. В зависимости от преобладающего пути дифференцировки Th0-клеток цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные (например, ИЛ-1, ИЛ-12) и противовоспалительные (например, ИЛ-4, ИЛ-10). Провоспалительные цитокины участвуют преимущественно в иммунном ответе Th1-типа (клеточный ответ, связанный с дифференцировкой Т-хелперов главным образом в сторону Th1), противовоспалительные — преимущественно в иммунном ответе Th2-типа (гуморальный ответ, связанный с дифференцировкой Т-хелперов главным образом в сторону Th2). Однако следует

IV. Факторы иммунопатогенеза психических расстройств

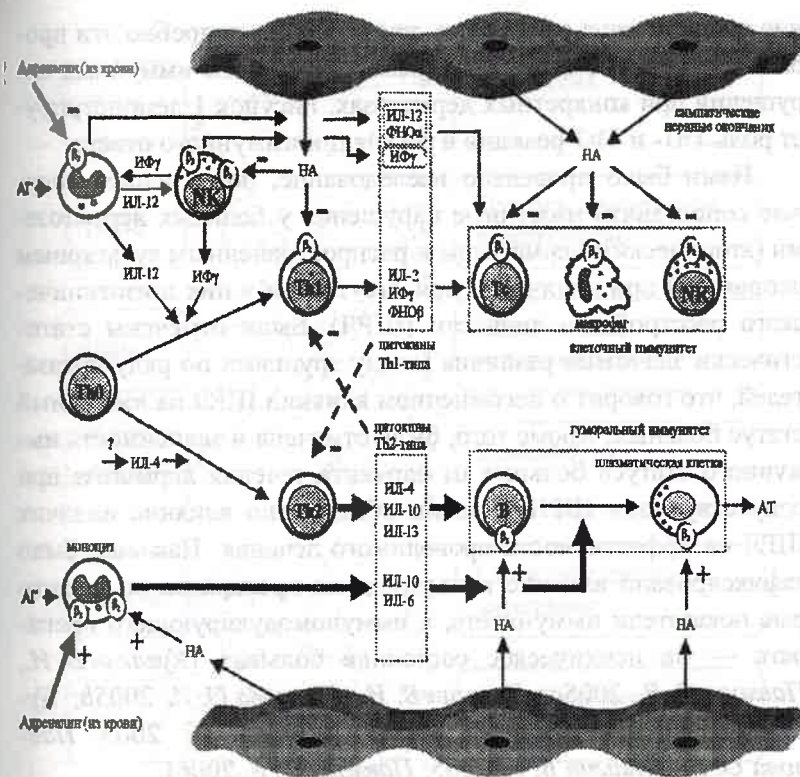


Рис. 1. Роль Th1- и Th2-реакций в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. (цит. по: [Elenkov I. J. и др. 2000]). АГ — антиген, АТ — антитело, ИЛ — интерлейкины, ИФγ — γ-интерферон, НА — норадреналин, ФНО — факторы некроза опухоли

подчеркнуть некоторую условность такого подразделения, связанную с тем, что функции каждого цитокина многообразны и зависят от множества факторов, включая стадию воспалительного процесса, состояние окружающих тканей, общее состояние организма и т. д. Кроме того, в течении иммунного ответа обычно наблюдается баланс Th2- и Th1-реакций, переключе-

ние с одного типа реакций на другой. Более подробно эти проблемы будут рассматриваться нами при анализе иммунных нарушений при конкретных дерматозах. Рисунок 1 демонстрирует роль Th1- и Th2-реакций в регуляции иммунного ответа.

Нами было проведено исследование, позволившее впервые сопоставить иммунные нарушения у больных дерматозами (атопическим дерматитом и распространенным вульгарным псориазом) при наличии и при отсутствии у них 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 зависимость иммунного статуса больных от варианта течения дерматоза при сопутствующем ШРЛ, а также обнаружено влияние наличия ШРЛ на эффективность проводимого лечения. Наконец, было зафиксировано влияние психотропных препаратов на некоторые показатели иммунитета, а иммуномодулирующего препарата — на психическое состояние больных [Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005a; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005b; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005c; Павлова О. В. 2005; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005; Павлова О. В. 2006].

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

При депрессии 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.

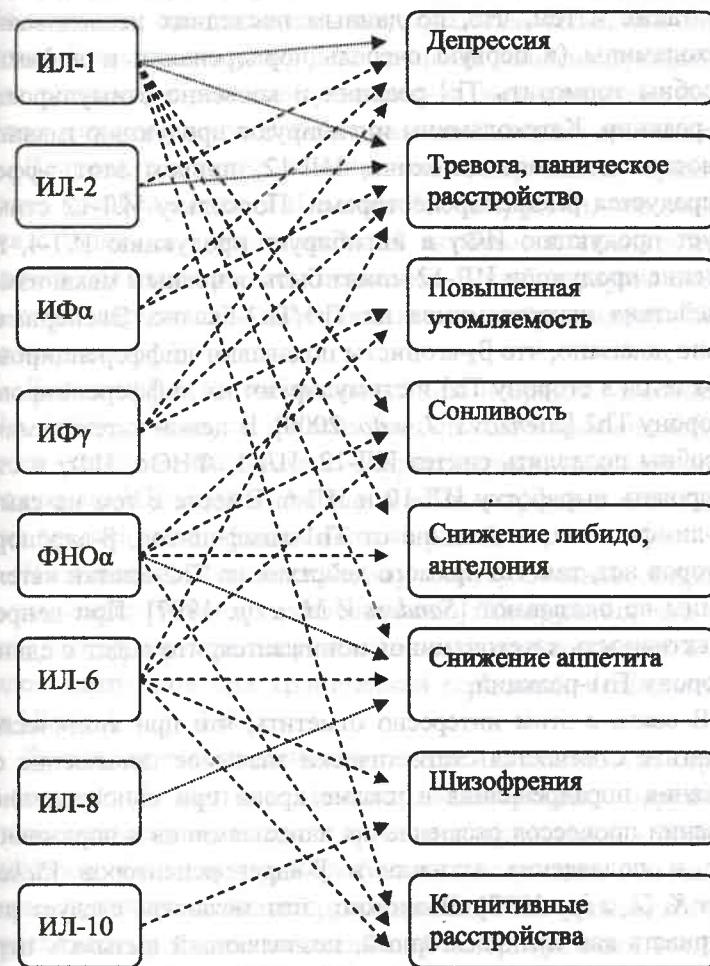


Рис. 2. Взаимосвязи между функциональной активностью некоторых цитокинов и некоторыми проявлениями психических расстройств. Мелким пунктиром обозначены эффекты, предполагаемые или выраженные незначительно

II. Психо-нейро-иммунные взаимодействия

Рассмотренные данные говорят о том, что в патогенез псориаза вовлечены различные системы организма. С осознанием этого факта связан интерес современных исследователей к роли психо-нейро-иммунных взаимодействий в развитии этого дерматоза.

Такие взаимодействия осуществляются нейромедиаторами (норадреналин, серотонин, дофамин и др.), нейропептидами (субстанция Р, опиоидные пептиды, вазоактивный интестинальный пептид и др.) и гормонами гипоталамо-адренортикальной системы (АКТГ, МСГ и др.), с одной стороны, и цитокинами — с другой [Slominski A., Wortsman J. 2000]. Исследуется роль цитокинов в патогенезе псориаза [Саруханова А. Г. и др. 2003; Аляви С. Ф., Рахматов А. Б. 2003; Кинго К. и др. 2003; Курдина М. И. 2005] и атопического дерматита [Матушевская Е. В., Свирицкая Е. В. 2004; Яровинский Б. Г. и др. 2003; Свирицкая Е. В. и др. 2005; Матушевская Е. В. и др. 2006]. Вместе с тем появляется все больше работ, посвященных изучению роли нейропептидов в развитии болезней кожи [Смолкин Ю. С. и др. 2000] и роли цитокинов в патогенезе психических расстройств, например — депрессии и шизофрении [Miyamoto S. и др. 2003; Capuron L. и др. 2003; Capuron L. и др. 2004]. Доказано присутствие рецепторов к нейромедиаторам

II. Психо-нейро-иммунные взаимодействия

(норадреналину) на иммунных клетках, рецепторов к цитокинам, нейропептидам, различным медиаторам и гормонам — на кератиноцитах и меланоцитах; продемонстрирована способность клеток кожи (главным образом кератиноцитов) синтезировать практически все пептидные гормоны гипоталамо-адренортикальной системы, например — АКТГ, КРФ, и т. д., а также способность клеток нервной системы (не только клеток нейроглии, но и самих нейронов) синтезировать цитокины. Все это говорит о том, что между различными системами организма существует тесная функциональная связь, в обеспечении которой немаловажную роль играет кожа.

Кожа может принимать активное участие в реакции организма на стресс и регуляции психических функций [Pancosesi E., Hautmann G. 1996; Slominski A., Wortsman J. 2000; Elenkov I. J., Chrousos G. P. 2002 и мн. др.]. Изучение участия кожи в психо-нейро-иммунных взаимодействиях позволило современным ученым выдвинуть гипотезу о существовании организованной системы, опосредующей участие кожи в реакции организма на стресс [Slominski A. и др. 2000]. Кроме того, кожу можно рассматривать как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий лимфоцитам оптимальное окружение и условия для протекания иммунной реакции [Катунина О. Р. 2005a].

В одном из первых исследований, посвященных нейроиммунологии псориаза, было показано, что повреждения кожи при этом заболевании могут быть связаны с выработкой некоторых нейропептидов в ответ на воздействие стресса; случаи симметричного расположения высыпаний согласно этой гипотезе могут объясняться симметричным распо-

ложением кожных периферических нервов [Farber E. M. и др. 1986].

В пораженной коже при псориазе значительно увеличено количество нервных окончаний, содержащих вещество P. В очагах широко распространены такие нейропептиды, как вещество P и ВИП, индуцирующие пролиферацию кератиноцитов и лимфоцитов [Matis W. L. и др. 1990]. Феномен Кебнера при псориазе может объясняться тем, что в местах повреждения кожи из нервных волокон выделяется вещество P, которое способно запускать каскадную реакцию, включающую выработку ФНО α макрофагами кожи, а также дегрануляцию тучных клеток и экспрессию молекул адгезии в эндотелии капилляров, ведущую к накоплению лейкоцитов в дерме [Panconesi E., Hautmann G. 1996].

Обнаружение мРНК проэнкефалина А в пораженной коже при псориазе указывает на продукцию в ней мет-энкефалина [Nissen J. B. и др. 1997]. Поскольку мет-энкефалин тормозит пролиферацию кератиноцитов, его присутствие в очагах может рассматриваться как компенсаторное.

При псориазе возможны три варианта нарушений функционирования симпатико-адреналовой системы: 1) с несбалансированной гиперсекрецией адреналина (А-тип), 2) с гиперсекрецией адреналина и норадреналина в равных пропорциях (СМ-тип), 3) с несбалансированной гипосекрецией катехоламинов (ГФ-тип). При этом наибольшее количество иммунных нарушений отмечается у 33,3 % больных с А-типом функционирования симпатико-адреналовой системы, у 37,1 % лиц с СМ-типом и у 35,7 % лиц с ГФ-типом. Авторы данного исследования полагают, что глубокие изменения симпатико-

адреналовой системы и нарушения регуляции центральной нервной системы, особенно ее височно-лимбической области, приводят к стойким нарушениям иммунного статуса. Выделены три группы больных псориазом в зависимости от степени иммунных и нейрогормональных нарушений: 1-я группа (13,5 %) — с нормальными иммунологическими и нейрогормональными показателями; 2-я (55,6 %) — с некоторыми отклонениями в иммунном и нейрогормональном статусе, 3-я группа (30,9 %) — с выраженными изменениями или нарушением баланса иммунных и нейрогормональных параметров (группа повышенного риска) [Шинаев Н. Н. и др. 2000].

Большее значение в патогенезе псориаза имеет нарушение процесса ответа аденилатциклазной системы на стимуляцию катехоламинами. При псориазе имеет место слабый ответ на стимулы, которые опосредуются цАМФ. Было предположено, что обострение псориаза может быть обусловлено истощением симпатической нервной системы и снижением уровня катехоламинов, которые регулируют содержание цАМФ и тем самым пролиферацию клеток [Шегай М. М. и др. 1998].

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. 2005а; 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.

III. Психо-нейро-иммунные взаимодействия

Одним из приоритетных направлений изучения патогенеза хронических дерматозов является исследование психо-нейро-иммунных взаимодействий [Brazzini B. и др. 2003; Gieler U. и др. 2003; Lotti T. M. 2003; Якушкина Н. Ю. и др. 2003; Иванов О. Л., Львов А. Н. 2004]. Такие взаимодействия осуществляются нейромедиаторами (норадреналин, серотонин, дофамин и др.), нейропептидами (субстанция Р, опиоидные пептиды, вазоактивный интестинальный пептид и др.) и гормонами гипоталамо-адренкортикальной системы (АКТГ, МСГ и др.), с одной стороны, и цитокинами — с другой [Slominski A., Wortsman J. 2000]. Исследуется роль цитокинов в патогенезе АД [Матушевская Е. В., Свирицевская Е. В. 2004; Яровинский Б. Г. и др. 2003; Свирицевская Е. В. и др. 2005; Матушевская Е. В. и др. 2006]. Вместе с тем появляется все больше работ, посвященных изучению роли нейропептидов в развитии болезней кожи [Смолкин Ю. С. и др. 2000] и роли цитокинов в патогенезе психических расстройств, например — депрессии и шизофрении [Miyamoto S. и др. 2003; Capuron L. и др. 2003; Capuron L. и др. 2004]. Доказано присутствие рецепторов к нейромедиаторам (норадреналину) на иммунных клетках, рецепторов к цитокинам и нейропептидам — на клетках эпидермиса (кератиноцитах) и меланоцитах; продемонстрирована способность клеток кожи (главным образом кератиноцитов) синтезировать практически все пептидные гормоны гипоталамо-адренкортикальной системы, например — АКТГ, КРФ, и т. д.,

III. Психо-нейро-иммунные взаимодействия

а также способность клеток нервной системы (не только клеток нейроглии, но и самих нейронов) синтезировать цитокины. Все это говорит о том, что между различными системами организма существует тесная функциональная связь, в обеспечении которой немаловажную роль играет кожа [Panconesi E., Hautmann G. 1996; Slominski A., Wortsman J. 2000; Elenkov I. J., Chrousos G. P. 2002; Камунина О. Р. 2005].