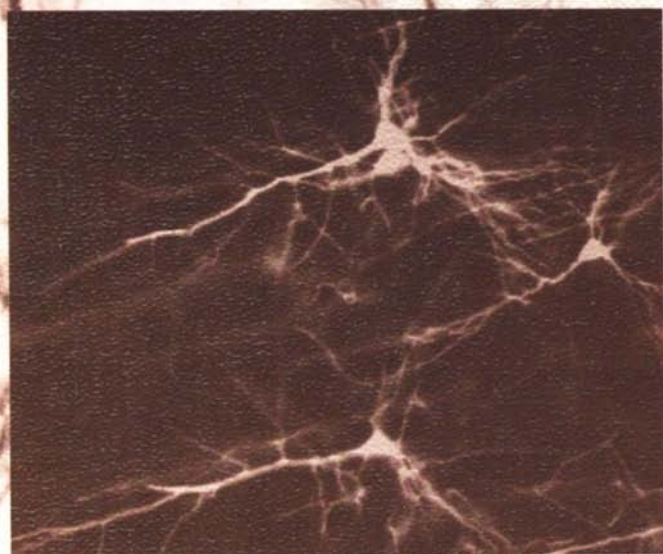


О. В. Павлова

ОСНОВЫ

ПСИХО- ДЕРМАТОЛОГИИ



URSS

О. В. Павлова

**ОСНОВЫ
ПСИХОДЕРМАТОЛОГИИ**



URSS

МОСКВА

Павлова Ольга Викторовна

Основы психодерматологии. — М.: Издательство ЛКИ, 2007. — 240 с.

Читателю предлагается первая в России монография, обобщающая современные научные данные в области психодерматологии — активно развивающейся молодой научной дисциплины, занимающейся изучением комплекса связей и отношений между кожей и психикой. В книге дана методологическая характеристика предмета психодерматологии, сформулированы ее цель и задачи, проанализированы данные о взаимосвязях между кожей и психикой, выявляемых при различных кожных болезнях. Рассмотрен вопрос о «первичности» и «вторичности» дерматоза по отношению к нарушениям психики и предложено его решение. Особое внимание уделено анализу взаимодействий между интегративными системами организма, кожей и психической сферой больных. Впервые вскрыта взаимосвязь между Th1/Th2-балансом, нейрофизиологическими механизмами тревоги и депрессии и патогенезом болезней кожи. Сформулировано положение о надсистемных механизмах развития психосоматических дерматозов. Рассмотрены методы комплексного лечения, применяемые в психодерматологии.

Для дерматологов, психиатров, специалистов по психосоматической медицине, психофизиологии, медицинской психологии.

Рецензенты:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры кожных и венерических болезней
Московского областного научно-исследовательского клинического института
Г. Ф. Романенко;

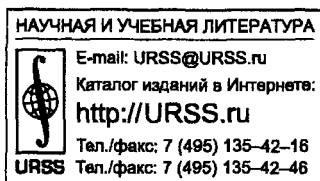
доктор психологических наук, профессор,
заведующий кафедрой нейро- и патопсихологии
факультета психологии МГУ им. М. В. Ломоносова
А. Ш. Тхостов

Издательство ЛКИ. 117312, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, 9.
Формат 60 × 90/16. Тираж 500 экз. Печ. л. 15. Зак. № 823.

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

ISBN 978-5-382-00009-1

© 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.

Оглавление

Предисловие	6
Глава 1. Взаимосвязь между психическими и соматическими расстройствами при кожных болезнях	12
1.1. Введение	12
1.2. Характеристика дерматозов, в развитии которых играет роль состояние психики больных.....	13
1.3. Характеристика психических расстройств у больных различными дерматозами	17
1.4. Отношения между кожей и психикой	22
1.5. Роль внешних (стрессовых) и внутренних (конституциональных) факторов в развитии дерматозов	29
1.6. Взаимные связи между кожей и психикой, формируемые в раннем онтогенезе	33
1.7. Заключение	35
Глава 2. Роль интегративных систем организма в патогенезе кожных болезней	38
2.1. Введение	38
2.2. Медиаторные системы	43
2.3. Пептидергическая система.....	61
2.4. Кортикостероидные гормоны.....	80
2.5. Другие гормоны и биологически активные вещества ...	87
2.6. Вегетативная нервная система.....	89
2.7. Иммунная система. Цитокины.....	93
2.8. Заключение	107

Глава 3. Особенности клинических проявлений и течения атопического дерматита и псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности.....	108
3.1. Введение	108
3.2. Влияние шизотипического расстройства личности на клинические и иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом	113
3.3. Влияние шизотипического расстройства личности на клинические и иммунологические показатели у больных распространенным вульгарным псориазом	120
3.4. Выраженность тревоги и депрессии у больных атопическим дерматитом и вульгарным псориазом.....	126
3.5. Варианты течения атопического дерматита и вульгарного псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности	127
3.6. Общие закономерности сочетания дерматоза с шизотипическим расстройством личности.....	132
3.7. Особенности клинических проявлений и течения атопического дерматита у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности	135
3.8. Особенности клинических проявлений и течения псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности	137
3.9. Особенности клинических проявлений шизотипического расстройства личности у больных атопическим дерматитом и вульгарным псориазом.....	139
Глава 4. Роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в развитии болезней кожи	142
4.1. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа	142
4.2. Иммунная система и психика	146
4.3. Особенности иммунопатогенеза атопического дерматита у больных с сопутствующими психическими расстройствами	153

4.4. Особенности иммунопатогенеза псориаза у больных с сопутствующими психическими расстройствами	154
4.5. Местные и системные иммунные реакции при атопическом дерматите и псориазе у больных с сопутствующими психическими расстройствами	157
4.6. Нейро-иммунные механизмы тревоги и депрессии и Th1/Th2-баланс.....	158
Глава 5. Общебиологические механизмы развития психосоматических дерматозов	163
5.1. Механизмы психосоматических реакций с точки зрения теории функциональной системы.....	163
5.2. Поиск единого сценария функционирования систем организма при психосоматических заболеваниях.....	171
5.3. Механизм повторного действия (персеверации) и его роль в патогенезе атопического дерматита	175
5.4. Механизм задержанного действия (ретенции) и его роль в развитии псориаза	177
Глава 6. Комплексное лечение психосоматических дерматозов	179
6.1. Современные тенденции в лечении кожных болезней....	179
6.2. Психотерапия.....	181
6.3. Психофармакотерапия	183
6.4. Рефлексотерапия	186
6.5. Собственные исследования.....	190
6.6. Заключение	196
Послесловие	197
Список литературы.....	199

*Светлой памяти отца, Виктора Ивановича Павлова,
и учителя, Валерия Ивановича Кулагина,
посвящается эта книга*

Предисловие

Я убежден, что приближается новый этап человеческой мысли, когда физиологическое и психологическое, объективное и субъективное действительно сольются, когда фактически разрешится или отпадет естественным путем мучительное противоречие или противопоставление моего сознания моему телу.

И. П. Павлов

Психодерматология — это раздел дерматологии, рассматривающий особенности этиопатогенеза, клиники, терапии и профилактики дерматозов как отражение патофизиологически обусловленной, постоянно существующей, неразрывной и динамичной связи между патологичным кожным процессом и психическим состоянием больного [Иванов О. Л. и др. 1999]. Появление психодерматологии как научной дисциплины связано с двумя противоположными тенденциями в современной науке: тенденцией к дифференциации, которая ведет к разделению дерматологии на отдельные дисциплины, и тенденцией к интеграции, которая ведет к объединению дерматологии с рядом других наук — таких, как психиатрия или психология.

Исследование отдельных психосоматических аспектов развития кожных болезней началось достаточно давно. Так, еще в XIX веке в дерматологии появились такие понятия, как «невроз кожи» и «психонейродермит». Ряд патологических изменений состояния кожи был связан с нарушением функции кожных нервов и с изменениями

психического состояния больных. Основоположник Венской дерматологической школы Ф. Гебра, изучая влияние психоэмоционального статуса больного на проявления экземы, пришел к выводу, что «кожное заболевание может основываться на качестве психического состояния, в особенности при депрессиях» [*Hebra F.* 1866]. Другой известный венский дерматолог, М. Капоши, писал: «неврозы кожи — болезни, которые возникают по причине изменения функций кожных нервов без видимого повреждения кожи» [*Kaposi M.* 1895]. Английский врач Э. Вилсон, впервые употребивший понятие «невроз кожи», главным этиологическим фактором этого заболевания предлагал считать невротический конфликт, сопровождающийся переживанием тревоги [*Wilson E.* 1867]. Основоположник русской дерматологической школы А. Г. Полотебнов в монографии «Дерматологические исследования» обобщил полученные к тому времени данные о связи болезней кожи с общим состоянием организма, и в особенности — с состоянием нервной системы [*Полотебнов А. Г.* 1886]. Работы этих и многих других авторов положили начало целенаправленному изучению психосоматических аспектов развития болезней кожи. Таким образом, фундамент психодерматологии был заложен еще исследователями XIX века. Но собственный предмет, методы, цель и задачи психодерматологии получили свое оформление лишь в последнее время¹.

В 1995 г. было создано Европейское общество дерматологов и психиатров. 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-

¹ Хотя мы называем психодерматологию самостоятельной научной дисциплиной, мы вполне согласны с О. Л. Ивановым, который подчеркивал, что психодерматология остается разделом дерматологии [*Иванов О. Л. и др.* 1999]. Здесь нет противоречия: с одной стороны, понятие «научная дисциплина» не тождественно понятию «наука», а с другой, в современной методологии науки принято говорить не о «границах» между науками, а о проблемных ситуациях, в рамках которых могут работать представители разных наук. Психодерматологию поэтому вполне можно назвать и разделом психосоматической медицины, если такую считать «отдельной» наукой.

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

В крупных научных и медицинских центрах мира к настоящему времени сформировался ряд школ психодерматологии; из таких школ следует прежде всего назвать немецкую (У. Гилер, Й. Купфер и др.), российскую (О. Л. Иванов, А. Б. Смуглевич, А. Н. Львов, В. В. Остришко, И. Ю. Дороженок, Ю. Н. Кошевенко и мн. др.), итальянскую (Э. Панконеци, Т. Логги, Б. Браццини и др.), английскую (Дж. Котерилл и др.), американскую (К. Кобленцер и др.), канадскую (А. и М. Гупта и др.). Также подчеркнем, что изучение психосоматических корреляций у дерматологических больных было одним из приоритетных направлений отечественной дерматологии на всем протяжении ее развития; исследования многих российских ученых (П. В. Никольский, А. И. Каргамышев, М. М. Желтаков, Ю. К. Скрипкин) способствовали становлению не только российской, но и других психодерматологических школ. Отечественными исследователями к настоящему времени подготовлено внушительное количество публикаций по самым разным проблемам психодерматологии [Кошевенко Ю. Н. 1999; Белоусова Т. А. и др. 2002; Лаврова М. А., Данилов С. И. 2003; Белоусова Т. А. 2004; Дороженок И. Ю. 2004; Львов А. Н. 2004; Смуглевич А. Б. и др. 2004; Смуглевич А. Б. 2004; Терентьева М. А., Львов А. Н., Терентьева М. А. 2005; Белоусова Т. А. и др. 2006а; Белоусова Т. А. и др. 2006б; Воронина Я. Ю. 2006; Завадский В. Н. 2006; Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М. 2006; Львов А. Н. 2006; Раева Т. В. и др. 2006; Сухарев А. В., Назаров Р. Н. 2006; Юцковский А. Д. и др. 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 «снижающей», если не решающей, психофизическую проблему.

В предмете психодерматологии мы предлагаем выделять три *уровня*, или три *пласта*:

- 1) внутрисистемный пласт (описание функционирования той или иной системы организма при психосоматических дерматозах, например — описание роли пищеварительной или иммунной системы в развитии атопического дерматита);
- 2) межсистемный пласт (описание взаимосвязей между разными системами, например — описание роли психо-нейро-иммунных взаимодействий в развитии болезней кожи);
- 3) надсистемный пласт (описание единого сценария функционирования различных систем и сфер организма в условиях той или иной болезни).

Движение от первого уровня или пласта ко второму и третьему сопровождается возрастанием сложности исследования.

Мы также предлагаем выделять в предмете психодерматологии следующие *стороны*:

- 1) физиологическую (изучение физиологических связей между кожей и другими системами организма, а также физиологических процессов в коже, являющихся коррелятами тех или иных психических процессов и состояний);
- 2) патофизиологическую (изучение патологических процессов в коже и других системах организма при психосоматических дерматозах);

- 3) психологическую (изучение психических процессов и состояний, предметом которых являются представления человека о его коже, внешнем виде и т. д., а также психологических процессов и состояний, зависящих от состояния кожи);
- 4) патопсихологическую (изучение механизмов развития психических расстройств у больных психосоматическими дерматозами).

Наконец, мы предлагаем разграничивать два *этапа описания* психосоматических дерматозов: аналитический и синтетический [Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005b].

Аналитический этап требует четкого разграничения факторов, участвующих в развитии конкретной болезни. При психосоматическом подходе эти факторы таковы:

- 1) особенности триггерного (стрессового) воздействия;
- 2) личностный профиль больных, т. е. совокупность условий, определяющих возможность той или иной психосоматической реакции;
- 3) наблюдаемые изменения в психической сфере (депрессия, раздражительность, тревожность и т. д.);
- 4) наблюдаемые изменения в соматической сфере (проявления дерматоза и др.).

Необходимо подчеркнуть, что любые симптомы, наблюдаемые у больного, могут, с одной стороны, стать стрессовым воздействием, а с другой — изменить способы реагирования личности на стресс. Разграничение всех указанных факторов позволяет выстроить цепочку причинно-следственных психосоматических взаимодействий, чаще всего принимающую вид порочного круга.

Синтетический этап требует вскрытия внутреннего единства указанных факторов. Например, оно может объясняться описанными в последние годы молекулярными механизмами психо-нейро-иммунного взаимодействия. При этом важно описание единого сценария, по которому функционируют разные системы организма в условиях болезни. Такое описание позволяет снять вопрос о первичности поражения на уровне нервной, иммунной или других систем и выявить характерный для определенного заболевания (дерматоза) общебиологический механизм, проявляющиеся нейрофизиологическими, вегетативными, иммунными, кожными и психическими изменениями.

Методы исследования, используемые в психодерматологии, можно классифицировать соответственно выделенным нами сторонам предмета этой дисциплины: методы физиологического и патофизиологического исследования, методы психологического и психопсихологического исследования. Кроме того, в психодерматологии применяются обычные методы, используемые в дерматологии и психиатрии: клинический осмотр, применение шкал-индексов типа SCORAD, PASI, EASI, ДИШС, клинико-психопатологический метод и др.

Основной *целью* психодерматологии следует считать изучение психосоматических аспектов развития кожных болезней и поиск эффективных способов лечения дерматологических больных с учетом их психического состояния. Соответственно, в качестве основных *задач* психодерматологии можно выделить следующие:

- 1) выделение и характеристика дерматозов, в развитии которых играет роль состояние психики больных (классификация психосоматических дерматозов);
- 2) описание (классификация) психических расстройств, встречающихся у дерматологических больных;
- 3) анализ психосоматических взаимосвязей, формируемых в условиях кожной болезни (в том числе решение вопроса о первичности/вторичности);
- 4) определение роли внешних (стрессовых) и внутренних (конституциональных) факторов в развитии психосоматических дерматозов;
- 5) описание функциональных связей между кожей и психикой, формируемых в онтогенезе;
- 6) описание клинических проявлений и особенностей течения конкретных дерматозов у лиц, страдающих тем или иным психическим расстройством;
- 7) описание клинических проявлений и особенностей течения конкретных психических расстройств у лиц, страдающих тем или иным кожным заболеванием;
- 8) поиск эффективного лечения психосоматических дерматозов.

Взаимосвязь между психическими и соматическими расстройствами при кожных болезнях

1.1. Введение

Взаимосвязь между соматическими и психическими расстройствами отмечали еще античные врачеватели. Так, элементы психосоматического подхода к различным болезням встречаются уже в трудах Гипократа, который отметил единые формирующие механизмы и для кожных болезней, в частности. Напомним, что предметом изучения *психосоматической медицины* являются взаимоотношения между душевным состоянием человека и физическим состоянием его тела, а потому в центре внимания исследователей, работающих в этой области, оказываются как психические, так и физиологические изменения и расстройства, тесным образом связанные друг с другом.

Выявление связи соматических расстройств не только с определенными структурными изменениями тех или иных органов и систем, но и с аффективными сдвигами считается одним из приоритетных направлений современных исследований. Необходимость изучения конкретных механизмов психосоматических корреляций (путей трансформации негативных эмоций в физиологические, на грани нормы, обратимые изменения или уже патологические расстройства) и установления истинного соотношения психического и соматического в состоянии больного (нарушений каких-либо органов и систем, с одной стороны, и внутренней картины болезни — с

другой) все более осознается во всех областях медицины [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986; Тхостов А. Ш. 2002].

На всем протяжении своего развития психодерматология сталкивалась с целым рядом вопросов — например, с вопросом о причинном действии нервно-психических изменений на состояние кожи. Эта проблема стала особенно интересной в связи с изучением состояний кожи при гипнотическом воздействии: были описаны вызванные волдыри, пятна и даже *внушенный ожог* [Желтков М. М. и др. 1963]. С другой стороны, нельзя отрицать, что наличие кожной болезни, приводящей к косметическому дефекту или сопровождающейся мучительным зудом, так или иначе сказывается на нервно-психической сфере, может вызвать депрессивную реакцию и т. п.: все это может свидетельствовать о том, что дерматоз оказался уже не следствием, а причиной психических расстройств. Здесь возникает также и проблема возможности доказательства причинно-следственных отношений между кожей и психикой *ex juvantibus*. Ретроспективный взгляд на возникновение таких вопросов и попытки их решения позволяет условно сгруппировать исследования в области психодерматологии в ряд направлений [Павлова О. В. 2003а; Павлова О. В. 2003б], соответствующих первым пяти задачам психодерматологии, которые были сформулированы выше. Эти направления мы теперь и будем рассматривать; что касается остальных задач, то их решения будут предложены в других главах.

1.2. Характеристика дерматозов, в развитии которых играет роль состояние психики больных

После работ Дж. Снеддона в дерматологии закрепилось условное деление кожных заболеваний на две группы в зависимости от роли психоэмоциональных факторов в их развитии [Sneddon J. 1949]:

- 1) дерматозы, в возникновении которых психические факторы играют основную роль,
- 2) дерматозы, в этиологии которых нервно-психические факторы играют второстепенную, не доминирующую роль.

В результате многочисленных исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, еще в прошлом столетии был обозначен целый ряд дерматозов, в возникновении которых психотравматизации отводили первостепенную роль многие известные врачи-дерматологи.

Например, было показано, что тяжелый эмоциональный стресс лежит в основе *очаговой алопеции* у 87 %, *себореи* у 54 % больных [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. Было описано и возникновение локального или диффузного *гипергидроза* как своеобразного отражения определенных душевных переживаний (страха, тревоги, возбуждения) под влиянием эмоционального стресса. Постоянный или пароксизмальный гипергидроз при появлении мыслей тревожно-депрессивного содержания включается в общий комплекс вегетативно-сосудистых расстройств и четко коррелирует с выраженностью общей психической гиперестезии, резко усиливаясь даже при небольшом волнении. Особенно это характерно для локального гипергидроза ладонной поверхности кистей и стоп (патологическую перспирацию можно рассматривать как один из объективных показателей уровня аффективных расстройств и общей психической гиперестезии). Локальный гипергидроз, в свою очередь, способствует возникновению трещин и эрозий, что является благоприятной почвой для развития микозов и микробных инфекций.

По данным современных исследователей, *зуд, чувство покалывания, акрогипергидроз* могут выступать как психосоматические маски тревожных состояний у детей [Ходарев С. В. и др. 2002].

Вульгарные угри, розацеа, алопеция, псориаз и другие высыпания могут развиваться в структуре периода декомпенсации вялотекущей шизофрении. Например, псориаз наблюдается при шизофрении вдвое чаще, чем в контрольной группе психически здоровых людей. Периодические депрессии, ведущим соматическим проявлением которых становятся, например, псориазические папулы, достаточно часто встречаются в практике дерматолога. Симптомы псориаза в таких случаях могут полностью исчезать без всякого местного лечения по мере улучшения психического состояния больного в процессе терапии психотропными средствами [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

Стресс может играть триггерную роль стресса в срыве адаптационных систем организма, приводящем к развитию *псориаза*, что

объясняется отсутствием адекватного ответа вегетативной нервной системы на психоэмоциональную нагрузку у большинства обследованных больных [Айзятулов Р. Ф., Юхименко В. В. 2001]. По данным более ранних исследований, с тяжелой психической травмой развитие псориаза связывают до 52 % больных, причем между причиной и следствием в одной трети случаев проходит около двух недель, а в остальных случаях — не более трех недель [Горохова В. Н. 1974; Елецкий В. Ю. 1988].

Пусковую роль психогенных факторов в развитии кожной болезни отмечают 76 % больных, страдающих *дисгидротической экземой* кистей рук, и 70 % больных, страдающих *атопическим дерматитом*. У больных дисгидротической экземой кистей рук интервал между действием психогенного фактора и появлением везикул составил около 2 дней, а у больных атопическим дерматитом клинические проявления возникали мгновенно [Griesemer R., Nadelson T. 1979].

Отражением депрессии могут быть *трофические расстройства* кожи и ее *старение*. Слой эпидермиса при этом утолщается, отмечается выраженная сухость кожных покровов, особенно лица, что, в свою очередь, способствует развитию *ипохондрической фиксации*. Старение кожи вызывают и другие факторы, среди которых особая роль в последнее время отводится накоплению свободных радикалов [Ткаченко С. Б., Потеева Н. Н. 2003]. Интересно, что усиление процессов свободнорадикального окисления в коже характерно для периодов обострения атопического дерматита и псориаза [Исаков С. А. 2002; Исаков С. А. и др. 2004a; Исаков С. А. и др. 2004b]. Возникает замкнутый круг: расстройства тревожно-депрессивного ряда, усиление процессов свободнорадикального окисления, «медиаторный хаос», разбалансировка основных регулирующих медиаторных звеньев в нервной системе — все это создает сложную картину патогенеза дерматоза, в которой вряд ли возможно выделить первичное звено.

Подтверждается причинная роль соматизированной либо соматогенной депрессии в развитии *красного плоского лишая*. Стойкое клиническое выздоровление больных красным плоским лишаем в процессе игло-, рефлекс- и психотерапии на фоне уменьшения уровня депрессии позволяет сделать вывод о том, что это заболевание представляет собой классическую нозогению, т. е. развивается на фоне депрессивного состояния и как правило после перенесенного стрессо-

вого воздействия [Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003а; Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003б]. Изменения в психическом статусе больных красным плоским лишаем (расстройства настроения, повышенная тревожность, утомляемость, напряженность) могут участвовать в патогенезе заболевания, а также свидетельствуют о необходимости подбора дифференцированной патогенетической терапии с использованием мягких психотропных препаратов [Анисимова Т. В. 2002].

Обследование больных *себорейным дерматитом* с помощью ряда психиатрических тестов, в том числе госпитальной шкалы тревоги и депрессии, позволяет выявить изменения показателей указанных тестов и говорит о возможности обострения данной болезни в результате психотравмирующего воздействия [Calikoglu E. и др. 2003].

Все эти данные так или иначе указывают на тесную связь между развитием ряда дерматозов и изменением психоэмоционального состояния больных, в том числе связанным с тяжелым эмоциональным стрессом. В данном разделе нам достаточно констатировать наличие этой связи; подробное рассмотрение механизмов, которые лежат в ее основе, будет предложено в другой главе.

Попытки классифицировать дерматозы, развитие которых сопряжено с психическими расстройствами, предпринимались уже давно. Мы приведем классификацию, предлагаемую О. Л. Ивановым. В ней выделяются две группы психодерматозов [Иванов О. Л. и др. 1999].

Первую группу составляют дерматозы, в основе которых лежат первичные психопатологические расстройства, определяющие поведение больного и неадекватное отношение его к болезни: патомимия, трихотилломания, дерматозойный бред, фобии кожных и венерических заболеваний и др.

Вторую группу составляют «истинные психосоматические дерматозы». Она, в свою очередь, делится на две подгруппы:

- 1) заболевания, при которых преобладает причинная роль психоэмоционального фактора: идиопатический гипергидроз, хроническая крапивница, кожный зуд, гнездная алопеция;
- 2) заболевания, при которых преобладают психосоматические расстройства как следствие реакции личности на косметический дефект, хроническое рецидивирующее течение заболевания, его зудящий характер: атопический дерматит, псориаз, экзема, пруриго, розацеа и др.

1.3. Характеристика психических расстройств у больных различными дерматозами

В предыдущем параграфе мы назвали ряд кожных болезней, развитие которых часто связывают с действием тех или иных психоэмоциональных факторов. Теперь рассмотрим сами эти факторы, т. е. попытаемся охарактеризовать психоэмоциональные нарушения, наиболее часто встречающиеся у больных различными дерматозами.

В многочисленных исследованиях, проведенных как отечественными, так и зарубежными авторами, было показано, что психическими расстройствами страдают до 80 % дерматологических больных; при этом отмечено преобладание расстройств *депрессивного* и *тревожно-ипохондрического* ряда [Cotterill J. 1989; Иванов О. Л. и др. 1999; Зайцева О. Г. 2000; Black A. 2000; Иванов О. Л. и др. 2002; Монахов С. А. и др. 2003; Иванов О. Л. и др. 2003]. Такие расстройства относятся в основном к пограничному кругу [Исаев Д. Н., Калашиников Б. С. 1987; Лесик Н. В. 1988; Анисимова Т. В. 2002]. Так, при нейродермите в структуре психопатологических расстройств был отмечен полиморфизм и большой удельный вес *патохарактерологических* *развитий* [Исаев Д. Н., Калашиников Б. С. 1987], а при псориазе исследователи отмечали *эмоциональную неустойчивость*, *депрессию*, *повышенную раздражительность* и *быструю утомляемость* [Федоров С. М. 1977; Анисимова Т. В. 2002].

Депрессией страдают до одной трети больных, наблюдаемых в кожно-венерологических диспансерах, в связи с чем депрессия рассматривается как один из значимых факторов хронификации зудящих дерматозов [Ишутина Н. П. 1983; Ишутина Н. П., Раева Т. В. 1999; Дороженко И. Ю. и др. 2003]. Выраженность депрессии у больных разными дерматозами неодинакова. Депрессия выявляется у половины больных розацеа и невротическими экскориациями, у 1/3 больных генитальным герпесом и кожным зудом, и практически не отмечается у больных розовым и отрубевидным лишаем [Белусова Т. А. и др. 2006b]. Депрессия со склонностью к аутоагрессивному поведению выявлена у 66 % из 200 больных атопическим дерматитом (диффузным нейродермитом) [Schuhlmeyer M. 1977]; эти данные позволили некоторым авторам считать атопический дерматит патологическим проявлением скрытого внутреннего напряжения больного [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

С середины XX века внимание врачей, занимающихся проблемами нейро- и психодерматологии, было приковано в первую очередь именно к нейродермиту [Скрипкин Ю. К. 1967; Peseschkian N. 1990; Panconesi E., Hautmann G. 1996]. Уже достаточно давно были получены данные о том, что нейродермит сопровождается *страхами, депрессией, необоснованной враждебностью, беспокойством* либо недостаточной эмоциональной самостоятельностью, пониженной выносливостью к стрессу, чрезмерной пассивностью и др. [Гольдштейн Л. М. 1967]. Интеллектуальное развитие детей, страдающих нейродермитом, обычно выше среднего. Они преждевременно развиты и часто агрессивны, в более позднем возрасте становятся тиранами семьи, эгоистами либо превращаются в нелюбимых, подавленных людей [Woodhead B. 1946]. По данным Ю. В. Сергеева, *психопатии* у больных атопическим дерматитом встречаются в 8 раз чаще, чем в общей популяции [Сергеев Ю. В. (ред) 2002].

При обследовании детей в возрасте от 3,5 до 12 лет, страдающих нейродермитом, психические расстройства пограничного регистра были выявлены у 153 из 182 больных (84,06 %), причем у 137 больных (75,27 %) они носили перманентный характер и имели тенденцию к некоторой редукции в период ремиссии дерматоза, хотя не исчезали полностью. Эти расстройства проявлялись истерической, тревожно-фобической, астенической и астеносубдепрессивной симптоматикой и нарушениями поведения [Исаев Д. Н., Калашиников Б. С. 1989]. В исследовании, участниками которого были 76 детей, страдающих атопическим дерматитом, у всех больных были выявлены аффективные нарушения в виде депрессии невротического уровня, причем в подавляющем большинстве случаев они были квалифицированы как субдепрессия [Короткий Н. Г. и др. 2004].

По данным, которые приводят Н. Al-Ahmar и А. Kurban [цит. по: Иванов О. Л. и др. 1999], больных нейродермитом отличает самый высокий (почти вдвое выше нормы) уровень *тревоги, депрессии, ипохондрии, истерии*. В другом исследовании у больных атопическим дерматитом установлено достоверное увеличение времени засыпания, неглубокая депрессия, ухудшение самочувствия, увеличение личностной тревоги; при этом у женщин были наиболее выражены вегето-сосудистая дистония, гипервентиляционный синдром, депрессия, снижение самочувствия, активности и настроения, а у мужчин

ряд показателей соответствовал норме, за исключением показателей агрессии и личностной тревоги, которые были повышены [Матвейчук В. В. 1999]. Отечественные исследователи В. В. Остришко с коллегами считают, что основными чертами личности больных atopическим дерматитом являются внутренняя напряженность, низкая фрустрационная толерантность (в обеих группах, разделенных по половому признаку), тревожно-мнительные и истероипохондрические черты (в основном в группе мужчин). Эти же авторы, используя клинический психодинамический метод в сочетании с методом компьютерной экспресс-диагностики СМОЛ-эксперт, доказали, что ведущим психопатологическим синдромом при тяжелых формах atopического дерматита выступает *тревожно-депрессивный синдром* [Остришко В. В. и др. 1998]. Сходные результаты были получены в ряде работ зарубежных авторов [Gieler U. и др. 1995].

Несколько отличаются от представленных данных результаты клинического и психологического обследования больных atopическим дерматитом, приводимые И. Н. Ивановой и Р. А. Мансуровым. Согласно этим авторам, у 31 % больных atopическим дерматитом отмечается шизоидная (аутистическая) акцентуация личности, у 15 % — сангвиническая (циклотимическая), и только у 12 % — психастеническая (с преобладанием тревожно-мнительных черт). При этом, однако, у 37 % больных отмечены высокие показатели депрессии [Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003а].

Таким образом, вопрос о специфичности для больных atopическим дерматитом психастенического либо шизоидного личностного радикала остается пока открытым. Вполне возможно, однако, что здесь нет явной альтернативы: шизоидные черты (уход в себя, интроверсия, замкнутость и т. д.) вполне могут сочетаться с чертами тревожности. Так, по последним данным, среди подростков, страдающих atopическим дерматитом, преобладают интроверты (82 %), причем у 62 % больных повышен и уровень тревожности (в большей степени у девочек). У интровертов по сравнению с экстравертами в патологический процесс вовлекается большее количество анатомо-топографических зон кожи (более восьми) и интенсивней зуд; повышение уровня тревожности сочетается с увеличением количества пораженных зон (в основном у мальчиков) и выраженности зуда (в основном у девочек). Авторы, представившие эти ре-

зультаты, констатировали наличие связи клинических параметров атопического дерматита у подростков с их личностными особенностями и, возможно, с их полом [Филиппов Н. Е. и др. 2004].

В одном из последних исследований личностные особенности больных атопическим дерматитом оценивали при помощи стандартизированного теста акцентуации свойств темперамента. У мужчин отмечено повышение показателей шкал невротизма (на 57 %) и эмоциональной инертности (на 23 %) на фоне снижения показателей шкалы эмоциональной лабильности (на 23 %). У женщин отмечено снижение показателей шкал социальной активности (на 22 %), эргичности (на 31 %), сенситивности (на 24 %) и повышение показателей шкалы невротизма (на 64 %) [Перверзева И. В. и др. 2006].

Психопатологические расстройства у больных псориазом тоже исследуются достаточно долго [Горохова В. Н. 1974; Елецкий В. Ю. 1988; Сидоров Т. И. и др. 1999]. У больных распространенным псориазом в период обострения *личностная тревожность* выше реактивной, т. е. обострение соматической патологии при восприятии определенных стимулов лишь активизирует устойчивую индивидуальную предрасположенность субъекта к тревоге; для таких пациентов характерен *тревожно-неврастенический* тип отношения к болезни, характеризующийся беспокойством и мнительностью, уверенностью в неэффективности или даже опасности лечения, вспышками раздражения. Эти данные были получены с использованием психологической беседы, теста для определения уровня тревожности, личностного опросника Бехтеревского института (изучение отношения к болезни) и цветового теста Люшера (фиксирование психоэмоционального состояния) [Керимов С. Г. и др. 2003]. В то же время продемонстрировано статистически значимое повышение *ситуативной тревожности* у лиц с псориазом, находящихся в условиях хронического стресса [Гребенников В. А., Дакиева Л. М. 2003].

У мужчин, больных псориазом, отмечают повышенную эмоциональную напряженность, неустойчивость, драматизация проблемы, соматизация тревоги, депрессивные тенденции, упрощенность стремлений, прагматизм, снижение активности. Для женщин характерны аналогичные тенденции, однако более часто регистрируются аутизация, непрактичность, субъективизм. Отмеченные изменения вы-

ходили за рамки физиологической нормы у 66 % больных, причем у 33 % они носили выраженный характер [Яговдик Н. З. и др. 2003].

По данным одного из последних исследований, наиболее частыми психопатологическими расстройствами у больных псориазом являются дистимия (73,4 %) и рекуррентное депрессивное расстройство (26,6 %), оказывающие патогенетическое влияние на течение заболевания и эффективность проводимой терапии [Вороница Я. Ю. 2006; Трофимова И. Б. и др. 2006].

Изменения личности, отмечаемые у больных хроническими дерматозами, были проанализированы в работе О. Г. Зайцевой. Ведущее место в их структуре занимают дистимия, соматоформная вегетативная дисфункция какого-либо органа или системы, у мужчин — недифференцированное соматоформное расстройство, органическое эмоционально-лабильное расстройство, у женщин — ипохондрическое расстройство [Зайцева О. Г. 2000]. Что касается отдельных заболеваний, то приведенные данные вряд ли могут однозначно свидетельствовать о специфичности тех или иных психических расстройств для лиц с теми или иными кожными болезнями; скорее, следует говорить не о *специфичности*, а о *предпочтительности* указанных нарушений, диапазон которой относительно широк.

Систематический анализ психических расстройств у больных дерматозами не входит в наши задачи. Из последних работ на эту тему следует назвать публикацию А. Б. Смулевича, предложившего следующую классификацию психических расстройств в дерматологии [Смулевич А. Б. 2004]:

- 1) психические расстройства с преимущественной проекцией в соматической (кожные покровы) сфере: а) дерматозный бред, б) ипохондрия с аутодеструктивными тенденциями (сюда включаются патомимия, ограниченная ипохондрия и обсессивно-компульсивные расстройства с самоповреждениями кожных покровов: невротические эксориации, эксориированные акне, трихотилломания, онихофагия и онихотилломания, хейлофагия), в) дисморфофобия/дисморфомания;
- 2) психические расстройства, спровоцированные дерматологической патологией (нозогении): а) нозогенные реакции (тревожные, ипохондрические, истерические), б) патологическое развитие личности;

- 3) психосоматические заболевания (атопический дерматит, псориаз, экзема, розацеа, вульгарные угри, красный плоский лишай, хроническая крапивница, гнездная плешивость и др.).

В этом параграфе мы должны коснуться еще одной проблемы, которая более подробно будет рассмотрена ниже. Изучая психические расстройства у больных дерматозами, исследователь сталкивается с двумя рядами явлений, отличными друг от друга. С одной стороны, это *наблюдаемые симптомы* — например, депрессия, раздражительность, тревожность и т. д. С другой стороны, это *личностный профиль* больных, т. е. совокупность условий, определяющих возможность той или иной реакции, условий, определяющих способ выстраивания отношений личности с миром и самой собой. Больные с разными личностными радикалами будут по-разному реагировать не только на стресс, но и на свою болезнь. К этому вопросу впоследствии мы еще вернемся, а пока, следуя логике исследования, рассмотрим, в каких отношениях могут состоять между собой патологические процессы в психике и в коже.

1.4. Отношения между кожей и психикой

В двух предшествующих параграфах мы рассмотрели, с одной стороны, *дерматозы*, в развитии которых участвуют изменения психического состояния больных, а с другой стороны — *психозомоциональные нарушения*, сопутствующие тем или иным дерматозам. Теперь перейдем к оценке их взаимоотношений.

В идеальном случае все многообразие отношений между расстройствами психики и болезнями кожи могло бы быть сведено к двум формам: с одной стороны, дерматоз может быть первичным, с другой — дерматоз вторичен по отношению к изменениям психики [Зайцева О. Г. 2000]. В реальности, однако, всё несколько сложнее. Осознавая это, некоторые исследователи предлагают различать не два, а три варианта взаимоотношений патологических изменений кожи и психических расстройств [Найденев Ю. Н. и др. 1991]:

- 1) дерматоз возникает как проявление психосоматического страдания;

- 2) дерматоз возникает в рамках соматизированного психического расстройства (невроза, психоза, маскированной депрессии);
- 3) дерматоз служит причиной невротических расстройств, играя роль психогении.

Однако и в этом случае создается лишь видимость решения проблемы: ведь авторы, по сути дела, сохраняют представления о «первичности» и «вторичности» дерматоза (третий и второй варианты отношений), а для неясных случаев предлагают формулировку первого варианта («дерматоз является проявлением психосоматического страдания»), из которой никак не следует ни «первичность», ни «вторичность» дерматоза, поскольку «психосоматическое страдание» может подразумевать и то, и другое.

Рассмотрим сначала случаи, при которых кожное заболевание «первично». Многие исследования были посвящены тому, каким образом наличие дерматоза, особенно хронического, отражается в психике больного. Известно, что любая хроническая болезнь ставит человека в специфические условия и может способствовать нежелательному патологическому формированию личности. Хроническое длительное течение кожных заболеваний с периодическими обострениями (наиболее резкими в пубертатный период), резистентность к терапии, необходимость соблюдения диеты, мучительные субъективные переживания зуда, постоянное чувство стыда и дискомфорта, испытываемые больными при общении с окружающими, вынужденное ограничение контактов с людьми — таковы неблагоприятные условия, в которых оказываются больные [Николаева В. В. 1987]. Эти условия, во-первых, сами могут восприниматься личностью как хронический стресс, а во-вторых, способны оказывать влияние на развитие личности, т. е. изменять условия ее реактивности (это особенно актуально в случаях раннего начала дерматозов).

Известно, что кожная болезнь может сопровождаться ухудшением социального положения пациентов, формированием чувства ущербности и неполноценности, которые часто требуют вмешательства психиатра [Слободяник А. П. 1983]. Так или иначе, наличие хронической кожной болезни имеет значительные психосоциальные последствия, которые необходимо учитывать при лечении таких больных [Perfect H. R. 2003; Norman R. и др. 1998].

Характер отношения к болезни — одно из важнейших условий, способствующих формированию аномальных черт личности. Отношение к болезни различно в разных возрастных категориях: в младшей группе (10–13 лет) преобладает уровень непосредственно-чувственного отражения болезни (болевые ощущения, зуд и др.) при общем спокойном отношении к ней, в средней (14–16 лет) — уровень эмоциональной оценки болезни и ее последствий, в старшей группе (20–41 лет) — уровень рациональной оценки [Николаева В. В. 1987].

Отношение к болезни зависит также и от пола, а кроме того, определяется видом дерматоза. Так, высказывались предположения, что психопатологические нарушения при псориазе являются главным образом реакцией личности на болезнь [Исаев Д. Н., Калашников Б. С. 1987], а при экземе чаще первичны и могут быть связаны с истерической конституцией личности [Никольский П. В. 1901; Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. Отмеченные в предыдущем разделе различия в психопатологическом статусе мужчин и женщин, страдающих атопическим дерматитом, могут быть, как считает приводящий их автор, связаны с тем, что для женщин наличие кожного заболевания обладает более выраженной эмоциональной значимостью [Матвейчук В. В. 1999]. Однако не во всех случаях и не при всех дерматозах заболевание более значимо для женщин, чем для мужчин: так, данные по псориазу, которые мы также приводили выше, трудно интерпретировать однозначно [Яговдик Н. З. и др. 2003].

Подробные сведения о типах реагирования на наличие хронической кожной патологии получены в уже упоминавшейся работе О. Г. Зайцевой, которая выделила две основные группы типов отношения к болезни. Среди адаптивных типов преобладали гармоничное, эргопатическое и анозогностическое отношение к болезни, а среди дезадаптивных — неврастеническое, тревожное, ипохондрическое и апатическое отношение к болезни. Наиболее частым типом реагирования оказался неврастенический (25,45 %). Было отмечено, что с увеличением длительности болезни дезадаптивные компоненты (в первую очередь тревожно-депрессивные реакции) редуцируются, а доля гармонического и эргопатического отношения возрастает. У женщин, по сравнению с мужчинами, отмечался

более «психосоматический» тип реагирования с преобладанием неврастенических, тревожных и ипохондрических вариантов, а также чаще встречались дистимия и соматоформное расстройство [Зайцева О. Г. 2000].

В случаях, подобных рассмотренным выше, действительно можно констатировать то или иное патологическое отношение к болезни (т. е. к наличию дерматоза). Внутренняя картина болезни, т. е. способ отражения факта болезни в психике человека, может не только определять развитие психопатологической симптоматики, но и оказывать влияние на сам болезненный процесс, усугубляя течение дерматоза (по механизму порочного круга). Однако следует отметить, что внутренняя картина болезни формируется всегда, даже в тех случаях, когда дерматоз «вторичен» по отношению к психоземotionalным расстройствам. Именно к таким случаям мы теперь и перейдем.

Положение о том, что дерматоз может быть лишь проявлением сложной психической реакции или психического расстройства, подчеркивается ведущими современными исследователями [Скрипкин Ю. К. 2000]. «Вторичность» дерматоза может быть констатирована тогда, когда он возникает после психотравмирующего события и сохраняет с ним связь в дальнейшем, т. е. может разрешиться при устранении стрессового фактора либо утрате психотравмирующим событием своей значимости для больного, но также может и рецидивировать при актуализации психотравмы». Дерматоз может быть «вторичным» и в тех случаях, когда личностная конституция больного предрасполагает его к психосоматическим реакциям (даже без объективно констатируемого стрессового воздействия).

О «вторичности» дерматоза по отношению к нервно-психическим факторам могут свидетельствовать одновременно присутствующие у больных другие расстройства, традиционно связываемые с действием психосоматических механизмов. Как оказалось, при хронических дерматозах часто встречаются вегето-сосудистая дистония, артериальная гипертензия, язвенная болезнь, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта [Смирнова Г. И. 1998; Торопова Н. П. и др. 1998; Короткий Н. Г. и др. 2000]. В частности, отмечена патогенетическая связь псориаза и артериальной гипертензии [Горбушов В. В. 1998].

Положение о «первичности» нервно-психических факторов в тех случаях, когда помимо кожных изменений у больного выявляются и другие расстройства, конечно, может быть оспорено. Ведь эти расстройства (например, касающиеся функций желудочно-кишечного тракта) могут и сами рассматриваться если и не как непосредственная причина дерматоза, то во всяком случае как проявление общего дисбаланса различных систем организма, связанного, например, с генетическими факторами. Так, известно, что одним из факторов, способствующих развитию псориаза, является общая недостаточность функциональных систем организма [Шинаев Н. Н. и др. 2000]; подтверждается связь этого дерматоза с нарушениями в сердечно-сосудистой системе [Бутов Ю. С. и др. 2000а], гепатобилиарной системе [Загзтдинова Р. М. и др. 2006с], изменениями липидного обмена [Хышиктуев Б. С., Фалько Е. В. 2005] и т. д. Доказан полиорганный характер поражения организма при атопическом дерматите [Денисов М. Ю. 1999]. Однако такие данные, как и те, которые мы сейчас рассмотрим, не исключают возможной пусковой роли психоэмоционального воздействия в развитии дерматоза. Не свидетельствуют они и об однозначной первичности других расстройств (например, пищевой аллергии или интоксикации): скорее, они говорят о трудности выделения первичного звена патогенеза дерматоза. Еще раз отметим, что, каким бы ни был пусковой фактор (даже если предположить, что он может быть единственным), в патогенез хронических дерматозов вовлекаются интегративные системы организма, и прежде всего — нервная система, в свою очередь отражающая (и во многом определяющая) психическое состояние больных.

В. В. Дмитрачков и коллеги более чем у 70 % детей с аллергодерматозами выявили снижение аппетита, которое авторы расценили как признак расстройств органов пищеварения. Авторы констатируют, что с возрастом у таких детей нарастает астенизация и развивается астено-невротический синдром, который у дошкольников выражается в психоэмоциональных нарушениях, а у старших детей — в вегето-сосудистых расстройствах [Дмитрачков В. В. и др. 1999]. В интерпретации, которую авторы дают своим наблюдениям, есть один спорный момент: полностью соглашаясь с тем, что уменьшение аппетита может свидетельствовать о рас-

стройствах желудочно-кишечного тракта, отметим, что этот симптом является также одним из наиболее очевидных признаков депрессии. Н. Г. Короткий с соавторами у 69,6 % детей, страдающих атопическим дерматитом, выявили общую слабость, гиподинамию, быструю утомляемость, повышенную раздражительность, невозможность сосредоточить внимание, слезливость, причем эти симптомы авторы расценили как признаки интоксикации, связанной с нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, сопровождающимся массивным образованием в тонкой кишке аллергенов, иммунных комплексов и различных токсичных веществ, поступающих в кровяное русло [Короткий Н. Г. и др. 2000]. Хотя подобные расстройства действительно могут свидетельствовать об интоксикации, они все же должны быть квалифицированы как невротические, причем связь их с расстройствами пищеварительной системы никогда не может быть однозначной: у ребенка, страдающего атопическим дерматитом, есть много других поводов для плаксивости и раздражительности. Не уменьшая несомненной роли расстройств пищеварения в патогенезе дерматозов, подчеркнем, что функциональные нарушения органов пищеварения, астенизация, ослабление иммунитета, дисбаланс защитных систем организма и другие расстройства сами могут быть проявлением эмоционального стресса, как и наоборот, могут изменять готовность организма к нему.

Поражение желудочно-кишечного тракта* отмечается почти у половины больных псориазом [Галиуллина Л. А., Хафизьянова Р. Х. 1999]. Отмечается и особая близость псориаза и гипертонической болезни. Так, при псориазе гипертоническая болезнь встречается у 29 % обследованных, что в полтора раза превышает ее распространенность среди лиц исследуемого региона [Горбушов В. В. 1998]. Если и можно спорить относительно психосоматической природы каждого из двух этих заболеваний в отдельности, то статистические данные о роли стресса в случае их сочетания настолько красноречивы, что не оставляют почвы для каких-либо сомнений. Действительно, у больных псориазом с сопутствующей гипертонической болезнью в сравнении с больными без признаков артериальной гипертензии отмечается гораздо большая частота стрессовых ситуаций (70 % случаев против 41 %) [Горбушов В. В. 1998].

Соматические расстройства, в том числе экзема, псориаз, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь, могут возникать одновременно с психическими нарушениями либо являться их эквивалентом — например, при соматизированной депрессии [Антропов Ю. Ф. 1997]. В естественном течении болезни часто выявляется динамическая взаимосвязь кожных и психических расстройств. В связи с этим представляет интерес чередование обострений и ремиссий в течении ряда дерматозов. Так, цикличное «возвращение болезни» через довольно правильные временные интервалы послужило основанием для выделения годовичного и полугодового типов рецидивирующей экземы [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]; по мнению цитируемых авторов, четко очерченные во времени рецидивы могут быть связаны с цикличностью психических расстройств (например, эндогенных) либо обострениями психогенных расстройств (например, в годовщину психотравмирующего события). Цикличное течение кожного заболевания неслучайно рассматривается как один из клинических критериев, дающих основание предположить значимую роль психического компонента в его развитии [Иванов О. Л. и др. 1999]. Известны и случаи психосоматического балансирования, когда при декомпенсации психического расстройства (например, маниакально-депрессивного психоза или психопатии) улучшается состояние кожного покрова, и наоборот.

Поскольку, как мы постарались показать, вопрос о «первичности» или «вторичности» дерматоза по отношению к психическим расстройствам часто не может быть решен однозначно, целесообразной представляется точка зрения академика А. Б. Смулевича, представляющего структуру психосоматических соотношений в виде *континуума*, на одном из полюсов которого превалируют расстройства, обусловленные преимущественно психической, а на другом — преимущественно соматической патологией [Смулевич А. Б. 2004]. Кроме того, учитывая последние данные о биохимических основах взаимодействия между кожей и интегративными системами организма (нервной, эндокринной, иммунной), можно утверждать, что *сама кожа* является одним из главных органов, обеспечивающих реакцию организма на стресс и поддержание определенного состояния нервно-психической сферы [Panconesi E., Hautmann G. 1996; Słominski A., Wortsman J. 2000; Elenkov I. J., Chrousos G. P. 2002].

Обсуждая проблему «первичности» и «вторичности» дерматоза по отношению к психическим расстройствам, мы не должны забывать об уже упомянутом нами различии двух рядов явлений: психопатологической симптоматики и личностных (конституциональных) особенностей. С одной стороны, не каждый человек отреагирует на наличие у себя кожной болезни депрессивными или ипохондрическими расстройствами (при «первичности» дерматоза), а с другой — та или иная личностная структура может предопределять наличие или отсутствие у человека склонности к реакции на любой раздражитель по «психосоматическому» пути (когда дерматоз окажется «вторичным»). Именно проблему взаимоотношений между внешними и внутренними факторами, между реакциями и условиями их возникновения мы теперь и должны рассмотреть.

1.5. Роль внешних (стрессовых) и внутренних (конституциональных) факторов в развитии дерматозов

Одна из важных задач психодерматологии заключается в установлении взаимоотношений между качеством пускового, стрессового (внешнего) фактора и внутренними, конституциональными особенностями психики, определяющими реагирование на стресс, а значит, влияющими и на развитие психосоматического (кожного) расстройства.

Среди факторов, способных вызвать развитие или обострение кожной болезни, наибольшее значение имеют наследственная предрасположенность, конституциональные особенности человека, его индивидуальный жизненный путь и, наконец, воздействия окружающей среды [*Sack W.; цит. по: Иванов О. Л. и др. 1999*]. Зарубежные исследователи, занимающиеся проблемами психосоматической медицины, давно уже отметили, что в так называемом «личностном профиле» больных одной нозологии выявляется значительное сходство: описаны «коронарная личность», «язвенная личность» и т. д. [*Dunbar H. 1943*]. Действительно, оказалось, что для той или иной болезни специфично не только содержание эмоционального кон-

фликта (т. е. внешнего фактора), но взаимодействие этого конфликта с личностными (т. е. внутренними) факторами. Согласно «гипотезе специфичности», сформулированной психоаналитиком Ф. Александером [*Alexander F. 1950*], психологические факторы, ведущие к соматической болезни, имеют специфическую природу; сознательные психические процессы играют подчиненную роль, а подавленные тенденции вызывают хроническую дисфункцию внутренних органов; актуальная жизненная ситуация имеет только ускоряющее влияние на болезнь. Таким образом, специфичны для болезни не отдельные факторы, а их психодинамические констелляции; при этом элементами комбинированной психологической специфичности оказываются тревога, чувство вины и неполноценности и т. д. Хотя психоаналитическая трактовка личности не получила всеобщего признания, клиническая оценка личности при изучении психосоматических заболеваний и реакций на различные жизненные ситуации проводится всегда. В частности, показано, что формирование того или иного клинического варианта психогенного заболевания связано с особенностями индивидуального аспекта восприятия патогенного психического воздействия [*Воскресенский Б. А. 1979*].

Таким образом, в развитии психогенного расстройства играет роль не только психотравмирующее событие, но и ранимость психики пациента. Многие люди в состоянии перенести весьма серьезную психическую травму, а у некоторых расстройство развивается после самого незначительного события. К факторам, которые могут лежать в основе психической ранимости, обычно относят травму в детском возрасте, параноидные особенности личности, расстройство типа зависимой или антисоциальной личности, пограничную психическую патологию, неадекватные социальные отношения, психические заболевания в семье, недавние психотравмирующие события в личной жизни, убежденность в том, что внешний мир управляет жизнью человека, а не он сам (экстернальный локус контроля). Окончательным эффектом становится то, что пациент реагирует неадекватно сильно на раздражители и повторно переживает аспекты психической травмы. Периоды признания психотравмирующего события сменяются периодами его отрицания, что типично для способных лишь частично психологически переработать травмирующее событие [*Olivier E. J. F. 1995*].

Обобщая рассмотренные данные, можно сделать вывод о наличии определенного баланса между психотравмирующими (внешними) и конституциональными (внутренними) факторами, определяющими развитие болезни. В одних случаях первостепенную роль играет стресс (например, тяжелая утрата или резкое изменение социального статуса), а в других случаях возникновение психосоматического расстройства оказывается проявлением особенностей личности, например — при декомпенсации личностного расстройства или эндогенном процессе. В связи с этим мы предлагаем развернутую схему, которая учитывает и внешние, и внутренние факторы, а также последствия, к которым может привести наличие у больного хронического кожного заболевания, в их динамической взаимосвязи [Павлова О. В. 2003а; Павлова О. В. 2003б].

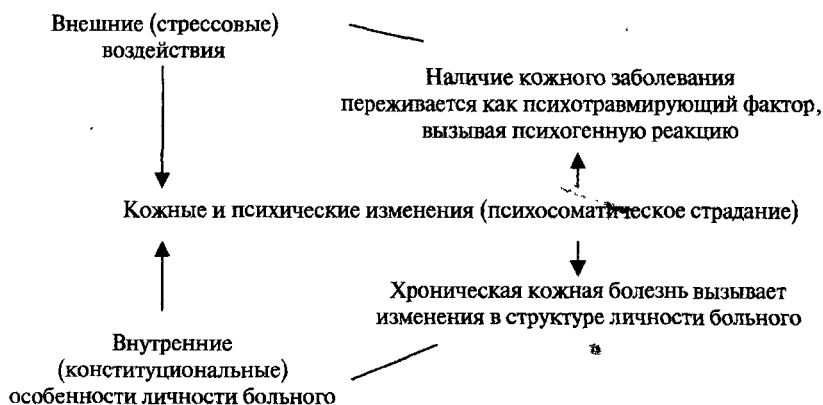


Рис. 1. Соотношение внешних и внутренних факторов в развитии хронического кожного заболевания

Развитие или обострение психосоматического заболевания, согласно этой схеме, может быть связано с предпочтительным действием как внешних, так и внутренних факторов, находящихся между собой в отношении своеобразного баланса. В одних случаях преобладает роль стресса (его содержание, длительность, сила), а в других — роль конституциональных особенностей личности больного (который может обыденную, стандартную жизненную ситуацию воспринимать как стресс). Возникающие при этом психические и

соматические изменения (психосоматическое страдание) неизбежно отражаются в психике больного, формируя тот или иной вариант внутренней картины болезни. Наличие хронического дерматоза при преобладании дезадаптивного способа реагирования на болезнь само выступает в качестве психотравмирующего фактора, вызывая те или иные психические (психогенные, невротические) расстройства как реакцию на болезнь. С другой стороны, наличие хронической болезни может привести и к патологическому развитию личности. Кроме того, сами способы реагирования на болезнь тоже определяются как характеристиками болезни (ее длительностью, тяжестью), так и конституциональными особенностями больного. Всё это говорит о невозможности однозначной квалификации дерматоза как «первичного» или «вторичного» по отношению к другим расстройствам. Поэтому рассмотренная схема позволяет лишь условно разграничить факторы, принимающие участие в развитии дерматоза. Такое разграничение составляет аналитический этап описания психосоматических дерматозов. На синтетическом этапе вскрывается внутреннее единство указанных факторов. Более подробно эта проблема будет обсуждаться в главе 5.

Следует также сказать, что проблема раскрытия взаимосвязей между внешними и внутренними факторами в развитии хронических дерматозов тесно связана с существующей в современной психиатрии проблемой установления соотношений между позитивными психопатологическими расстройствами и патохарактерологическими расстройствами при психогенных (т. е. вызванных психической травмой) заболеваниях. Утверждая, что наличие хронической кожной болезни может привести к изменению личностных (конституциональных) особенностей больного, как и наоборот, что определенная личностная конституция влияет на отношение человека к имеющейся у него болезни, мы должны были бы показать, как такое «превращение» внешнего и внутреннего факторов становится возможным. Поскольку, однако, анализ психиатрической проблематики не входит в наши задачи, мы ограничимся просто указанием на выделенные в современной психиатрии варианты соотношений между позитивными и патохарактерологическими расстройствами при психогениях. По А. Б. Смулевичу, таких вариантов три [Смулевич А. Б. 2000]:

- 1) *амальгамирование* позитивных расстройств в структуру расстройства личности (постреактивное развитие личности),
- 2) *интеграция* конституционально обусловленных позитивных расстройств в структуру психогении (квазипсихоз),
- 3) *отщепление* производных от расстройства личности изолированных психопатологических расстройств (фантом кататимного комплекса).

1.6. Взаимные связи между кожей и психикой, формируемые в раннем онтогенезе

Мы должны отметить еще одно направление исследований в области психодерматологии, связанное с *оценкой взаимных связей кожи и психики, формируемых в процессе онтогенеза*. Любое исследование, в котором утверждается взаимообусловленность функционирования различных систем организма в норме и в условиях болезни, должно обращаться не только к состоянию организма на определенном этапе, но также проследить развитие изучаемых функциональных систем и образований. Факт тесной связи кожи с психической сферой подтверждается многочисленными данными онтогенеза. В этой главе нам необходимо подчеркнуть именно эту связь; в следующей главе будет рассмотрена общая зависимость патологических процессов в коже от состояния интегративных систем организма.

Кожа ребенка является одним из главных средств его контакта с матерью и выражения его эмоциональных состояний. Общеизвестно, что дети, которым не отказано в физическом контакте с матерью, быстрее набирают вес и формируют психомоторные навыки, более спокойны, реже болеют. На психическом уровне такой контакт вырабатывает у ребенка чувство защищенности, уверенности. Младенцы, лишенные в течение длительного времени физического контакта с людьми, деградируют и в конце концов погибают (физическая связь здесь эквивалентна эмоциональной); этот факт позволил американскому психологу Э. Берну сформулировать мысль о существовании «сенсорного голода» и о необходимости в жизни ребенка стимулов, которые обеспечивают ему физический контакт [Берн Э. 1988].

При недостатке физического контакта с матерью ребенок начинает реагировать кожей: появляются сыпи, диатезы. Такая реакция может закрепиться и впоследствии перейти в хроническое заболевание. В частности, среди детей, страдающих аллергодерматозами, более 60 % находились на искусственном вскармливании, около 30 % были поздно приложены к груди [Смирнова Г. И. 1998]. 98 % детей, страдающих нейродермитом, отвергаемы матерью, причем чаще всего это выражается в недостатке эмоционального контакта, который для ребенка первого года жизни неотделим от физического [Panconesi E., Hautmann G. 1996].

Искаженное формирование границы внутреннего мира ребенка с окружающей средой считается источником возникающих впоследствии психотических, психосоматических либо невротических расстройств, и в том числе — ряда кожных болезней: псориаз или атопический дерматит могут оказаться проявлением отсутствия адекватного эмоционального и физического контакта с матерью в младенческом возрасте и, как следствие, формирования психотической, пограничной либо невротической личностной структуры [Томэ Х., Кэхеле Х. 1996; Пайнз Д. 1997; Бержсере Ж. (ред) 2001].

Эти данные, разумеется, не позволяют отрицать роль других факторов (прежде всего генетических, алиментарных и иммунных) в развитии дерматозов у детей [Короткий Н. Г. и др. 2000; Сергеев Ю. В. (ред) 2002; Шамов Б. А., Шамова А. Г. 2002; Короткий Н. Г. и др. 2004]. Мы уже отмечали, что результаты некоторых исследований трудно интерпретировать однозначно. Так, недавно показано, что пролонгированное грудное вскармливание (в течение по крайней мере 5 месяцев) уменьшает риск развития атопического дерматита у младенцев с наследственной предрасположенностью к атопии [Сметэрт Д. 2003]. В проспективном когортном исследовании с продолжительностью наблюдения 17 лет грудное вскармливание без использования заменителей грудного молока или прикорма в течение 6 и более месяцев приводило к статистически значимому снижению распространенности атопического дерматита среди детей в возрасте 1 года (при анализе учитывались данные обо всех участниках) и 3 лет (в анализ были включены данные об участниках с отягощенным семейным анамнезом) по сравнению с грудным вскармливанием длительностью менее 1 месяца и переходом

на смеси, приготовленные на основе коровьего молока [Saarinen U. M., Kajosaari M. 1995]. При этом периодическое грудное вскармливание в течение 2–6 месяцев не влияло на распространенность заболевания. В двух проспективных исследованиях сравнивали распространенность атопического дерматита среди младенцев, находящихся исключительно на грудном или на искусственном вскармливании. Через 18 месяцев заболеваемость атопическим дерматитом среди детей с отягощенным семейным анамнезом, находившихся исключительно на грудном вскармливании в течение 5 месяцев, была значительно ниже, чем среди детей, получавших искусственное вскармливание [Chandra R. K. и др. 1989; Chandra R. K. 1997]. В более позднем исследовании было отмечено, что 3-летняя заболеваемость атопическим дерматитом среди детей, находившихся на искусственном вскармливании в течение 6–13 месяцев, значительно ниже (8 %), чем при использовании традиционной питательной смеси (24 %), но сравнима с уровнем заболеваемости среди детей, получавших смеси на основе гидролизата (10 %); все дети, участвовавшие в исследовании, получали гипоаллергенный прикорм [Marini A. и др. 1996].

Результаты этих исследований могут свидетельствовать, однако, не только о возможности развития ранней пищевой аллергии, нарушений всасывания и иммунных сдвигов при искусственном вскармливании: как уже отмечалось, такое вскармливание сказывается и на психическом развитии ребенка. Какова в рассмотренных выше случаях доля нарушений эмоционального контакта ребенка с матерью, определить не представляется возможным.

1.7. Заключение

Учение о тесной взаимосвязи соматического и психического, о соматическом резонансе психических процессов в виде преходящих или хронифицирующихся функциональных нарушений внутренних органов проходит через всю историю медицины [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. Однако такая взаимосвязь чаще просто декларируется, нежели действительно осознается и учитывается при изучении и лечении тех или иных болезней. Как подчеркивает А. Ш. Тхостов, в логике развития болезни следует различать

две стороны: объективную, подчиняющуюся физическим закономерностям, и субъективную, подчиняющуюся закономерностям психического. Они совпадают лишь в предельной абстракции, в реальности же всегда можно отметить их существенное расхождение, широкие пределы которого обусловлены особенностями телесного восприятия [Тхостов А. Ш. 2002].

Отличительные особенности психосоматических дерматозов наиболее емко были раскрыты Ю. Н. Кошевенко. Из клинических особенностей этих дерматозов автор выделяет:

- 1) наличие у больных выраженных психовегетативных нарушений, пребывание их в состоянии хронического стресса;
- 2) постепенную хронификацию кожного процесса, сформировавшегося в условиях стрессовой ситуации;
- 3) длительное существование и прогрессирование патологии, исключающее ее самопроизвольное излечение;
- 4) отсутствие глубоких нарушений целостности кожного покрова и рубцовых изменений даже при самом длительном течении болезни;
- 5) наличие своеобразной психогенной ятрогении.

Из особенностей патогенеза выделены:

- 1) конституциональная предрасположенность организма к данной патологии;
- 2) участие психовегетативных нарушений в формировании различных других патологических механизмов болезни;
- 3) образование патологического «порочного круга» из имеющихся в организме пациента патогенетических нарушений.

Ю. Н. Кошевенко, подчеркивая, что связь между психикой и заболеваниями кожи была отмечена ведущими специалистами очень давно, тем не менее констатирует: «несмотря на наличие нейрогенной теории происхождения перечисленных дерматозов и насущной необходимости разобраться во всех тонкостях влияния нервной системы на патогенетические механизмы дерматозов, мало кто из исследователей, занимавшихся изучением этих болезней, всерьез обращал внимание на такие „мелочи“, как психоэмоциональные расстройства. До их же досконального изучения дело вообще не

доходило, а явные изменения психологического статуса у подобных больных относили главным образом к вторичным явлениям, т. е. считали их следствием основной болезни. И только в последние годы появились работы, касающиеся психологических расстройств при витилиго, алопеции ареата, нейродермите и других дерматозах» [Кошевенко Ю. Н. 1999].

Психопатологические расстройства у больных различными дерматозами преимущественно относятся к невротическому регистру и представлены такими симптомами, как раздражительность, повышенная утомляемость, аффективные нарушения с тенденцией к понижению настроения, расстройства сна и др. В ряде случаев имеют место ипохондрические переживания, связанные с чрезмерной заботой о своей внешности и нередко, помимо этого, сочетающиеся с опасениями по поводу функций внутренних органов, что может сопровождаться функциональными расстройствами органов желудочно-кишечного тракта (боли неясной локализации, диарея), сердечно-сосудистой системы и т. п. Обследуя таких больных, нельзя забывать о том, что подобная симптоматика может не только быть проявлением психогении, но возникать в периоды декомпенсации личностных расстройств. Следовательно, и обострение дерматозов может приходиться как раз на такие периоды.

Психотравматизация играет важную, а нередко и первостепенную роль в развитии болезней кожи. Однако внешние психотравмирующие воздействия могут быть и неспецифичными для развития психогенных и психосоматических болезней, и поэтому в исследованиях, посвященных изучению психосоматических заболеваний и реакций на психогенные воздействия, необходимо учитывать конституциональные особенности личности. Кроме того, течение самих дерматозов часто сопровождается психоэмоциональными нарушениями. В одних случаях при приближенном подходе подтверждается причинное действие психоэмоциональных факторов (напр., при обострении хронического дерматоза в годовщину психотравмирующего события), а в других — психопатологические симптомы выглядят как реакция на наличие кожной патологии. И в тех, и в других случаях существенную роль в формировании клинической картины болезни играет структура личности больного.

Роль интегративных систем организма в патогенезе кожных болезней

2.1. Введение

В предыдущей главе мы обсудили проблему соотношения психических и соматических (в широком смысле) факторов в развитии хронических дерматозов. Также мы говорили о соотношении внешних и внутренних факторов, имея в виду стрессовые влияния и реактивные свойства личности — т. е. проблема внешнего и внутреннего нами рассматривалась с психологических позиций. Однако для построения общей картины заболевания и выявления различных его сторон в их взаимосвязи такого рассмотрения недостаточно. Поэтому теперь мы должны перейти к обсуждению интегративных физиологических и патофизиологических процессов, протекающих в организме при тех или иных кожных заболеваниях.

Подчеркнем, что во время болезни в организме протекают не только процессы патогенеза (в узком смысле слова). Любая болезнь вызывает комплекс взаимосвязанных процессов и состояний, причем декомпенсация сопровождается компенсацией (разумеется, не при полном истощении систем жизнеобеспечения), повреждение — репарацией, ослабляющее влияние — стимуляцией деятельности органов и систем, адаптивными процессами и т. д. Но эта картина обычно усложняется включением разнообразных порочных кругов, которые, в противоположность естественным кругам течения болезни (повреждающий стимул — ответная реакция — выздоровление), расстраивают саму систему реактивности, как бы подготавливая ее к патологическому ответу даже на раздражители, в норме

являющиеся индифферентными. Пример такого порочного круга, наблюдаемого при хронических дерматозах, приводит Ю. Н. Кошевенко. Этот круг выглядит следующим образом: малейший нервный стресс или контакт с химическим аллергеном ведет к выбросу в коже гистамина, который вызывает сильный зуд; экскориации способствуют появлению хронических высыпаний; все это усугубляет состояние нервной системы; возбужденная нервная система на малейший раздражитель реагирует стрессом [Кошевенко Ю. Н. 1999]. Таким образом, нарушение нейро-эндокринной и иммунной регуляции в сочетании с природными особенностями нервной и иммунной систем и обуславливает вспышки зуда даже в ответ на сверхслабые раздражители, на которые обычно организм не отвечает. К этому вопросу мы еще вернемся, а пока рассмотрим современные представления о гомеостазе и функциональном состоянии.

Еще в 1878 г. французский ученый К. Бернар пришел к выводу о том, что все проявления жизни обусловлены конфликтом между конституцией, т. е. «предсуществующими силами» организма, и влияниями окружающей среды. Впоследствии, в 1929 г. У. Кеннон предложил термин «гомеостаз», обозначающий совокупность процессов, поддерживающих постоянство внутренней среды организма. По мнению академика П. Д. Горизонтова, гомеостаз — важнейшая проблема современной медицины и патологии: «явление гомеостаза означает не только сохранение постоянства или оптимальное восстановление и приспособление к условиям окружающей среды. С механизмами гомеостаза связаны качественные изменения свойств организма и его реактивности. Сама болезнь по своей биологической сущности представляет собой проблему гомеостаза, нарушения его механизмов и путей восстановления». Среди различных физиологических систем, деятельностью которых обусловлены механизмы гомеостаза, «решающая роль принадлежит коре головного мозга» [Горизонтов П. Д. 1981].

За время своего развития учение о гомеостазе претерпело существенные изменения, которые главным образом были связаны с отказом от представлений об организме как пассивной структуре, вся деятельность которой направлена на компенсацию внешних влияний. В частности, это было подтверждено различными исследованиями, в которых было показано, что устранение внешних раз-

дражителей не благоприятствует, а мешает нормальному функционированию организма, вызывая те или иные патологические состояния [Петровский А. В., Ярошевский М. Г. 1999]. Этим данным созвучно и учение канадского исследователя Г. Селье о стрессе, в котором подчеркивается роль готовности организма к внешним воздействиям, т. е. обосновывается идея о том, что потребность в исследовании окружающей среды столь же глубоко укоренена в природе организма, как и его направленность на сохранение основных физиологических констант. В связи с этим Г. Селье подчеркивал, что человек реагирует не только на реальные воздействия, но и на угрозу или некоторые символы опасности, испытанной им в прошлом. Это положение крайне важно учитывать при оценке патогенеза психосоматических дерматозов: по многочисленным наблюдениям, боязнь и ожидание обострения являются одним из главных факторов, которые могут его спровоцировать.

Мы уже говорили о том, что высшим звеном в системе гомеостаза является центральная нервная система. Для характеристики фоновой активности нервных центров, при которой реализуются те или иные процессы в организме (реакция на стресс, переживание боли или зуда), протекание болезни в целом и т. п., в современной литературе используется термин «функциональное состояние». Наиболее полно функциональное состояние можно определить как особое психофизиологическое явление со своими закономерностями, которое заложено в архитектуре модулирующих функциональных систем и которое проявляется на биохимическом, физиологическом, поведенческом и психологическом (субъективном) уровнях [Данилова Н. Н. 1992].

В поддержании функционального состояния участвуют различные морфологические активирующие и инактивирующие структуры, вступающие друг с другом в сложную систему взаимоотношений. Нас будут интересовать главным образом не сами эти структуры, а биохимические показатели их функционирования.

Для современного этапа развития нейрофизиологии характерно представление об «информационных субстанциях», к которым относятся не только медиаторы, но и многие другие вещества, регулирующие активность глиальных клеток и клеток других тканей. По классификации И. П. Ашмарина, выделяются 4 группы инфор-

мационных субстанций [Ашмарин И. П., Обухова М. Ф. 1986; Ашмарин И. П. 1987]:

- 1) непептидные нейромедиаторы (аминокислоты, ацетилхолин, моноамины);
- 2) регуляторные пептиды (в том числе нейропептиды — вещество Р, энкефалины, эндорфины и др.);
- 3) пептидные гистогормоны (простагландины, лейкотриены и др.);
- 4) гормоны.

Кроме того, выделяют группу *факторов*. Эти вещества выполняют не функцию посредника (например, обеспечивая передачу, модуляцию или регуляцию сигнала), а функцию трофики нейронов и нейроглии. Отметим также, что указанное разделение условно, поскольку часто одно и то же вещество (например, норадреналин, вазопрессин, АКТГ) совмещает несколько функций — медиатора и регуляторного пептида, нейропептида и гормона и т. д.

По современным представлениям, рецепторы различных физиологически активных веществ подразделяются на два класса. Рецепторы I класса, непосредственно контролирующие открытие ионных каналов, называются *ионотропными*, а рецепторы II класса, активирующие внутриклеточные биохимические системы через промежуточный (трансдукторный) G-белок — *метаботропными* [Mayer M. L., Miller R. G. 1990]. Ионотропные рецепторы генерируют быстрый (миллисекундный) ответ мембраны в виде изменения ионных токов, а метаботропные рецепторы генерируют медленные метаболические ответы, подобные реакциям гормональных рецепторов на действие химических лигандов [Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А. 1989]. Примерами ионотропных рецепторов являются Н-холинорецепторы, 5-НТЗ-рецепторы серотонина, глициновые рецепторы, некоторые подклассы рецепторов для ГАМК и возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата; метаботропных рецепторов — М-холинорецепторы, некоторые подклассы рецепторов для серотонина, ГАМК_в-рецепторы, квискалат-чувствительные рецепторы глутамата, 5-НТ2-рецепторы, дофаминовые и опиоидные рецепторы.

Внимание современных исследователей, занимающихся изучением патогенеза кожных болезней, привлекают и другие (не только

нейрогормональные) факторы, влияющие на гомеостаз. В частности, это состояние флоры кишечника и эндотоксиновой защиты [Короткий Н. Г. и др. 2000; Рассказов Н. И. и др. 2002], состояние процессов свободнорадикального окисления [Исаков С. А. 2002; Исаков С. А. и др. 2004a; Исаков С. А. и др. 2004b; Бутов Ю. С. и др. 2005; Суколина О. Б., Баткаев Э. А. 2006] и связанные с ним показатели деятельности опсонфагоцитарной системы [Самсонов В. А. и др. 1999] и состояние липидной фазы межкорнеоцитарного вещества [Бутов Ю. С. и др. 2000b], а также общего спектра липидов и фосфолипидов сыворотки крови и мембран эритроцитов [Бутов Ю. С. и др. 1999], состояние системы протеолиза [Курдина М. И. и др. 2002], функциональная активность нейтрофилов [Самсонов В. А. и др. 1999] и эозинофилов [Адаскевич В. П., Зыкова О. С. 1998].

Подробное рассмотрение указанных факторов патогенеза дерматозов не входит в наши задачи. Здесь мы задержим свое внимание только на процессах свободнорадикального окисления, поскольку они являются обязательной составляющей функционирования рассматриваемых нами интегративных систем. Продукты метаболизма свободных радикалов используются для синтеза биологически активных веществ (тромбоксанов, лейкотриенов, простагландинов); кроме того, от процессов свободнорадикального окисления зависит состояние биомембран (изменяющееся, в частности, при атопическом дерматите), а следовательно, такие процессы участвуют в самых различных функциях организма [Rumley A. G., Paterson J. R. 1998; Knight J. A. 2000]. Показано, что при обострении атопического дерматита развивается выраженный оксидативный стресс вследствие нарушения стационарного состояния свободнорадикального окисления [Исаков С. А. 2002]; повышение активности перекисного окисления липидов отмечается и при псориазе [Исаков С. А. и др. 2004a].

Итак, в поддержании функционального состояния участвуют разнообразные вещества, активность которых обеспечивает интеграцию и взаимосвязь различных процессов, протекающих в организме. Такая интеграция всегда достигается не только за счет морфологических связей (например, нервных волокон), но и за счет более диффузных гуморальных связей. Применительно к рассмотрению патологических процессов это означает необходимость изучения болезни с системных позиций. Весьма интересно в связи с

этим использование так называемого «показателя стабильности системной организации функций» как критерия для оценки общей картины согласования/рассогласования деятельности различных систем организма. Этот показатель вычисляется количественным методом и позволяет оценивать общее состояние организма при разных болезнях, например — при хронической идиопатической экземе [Якушкина Н. Ю. и др. 2004].

Переходя к рассмотрению современных данных о роли интегративных систем в патогенезе кожных болезней, необходимо еще раз подчеркнуть, что полифункциональность многих из упомянутых выше веществ и их способность к запуску каскадных реакций свидетельствуют о бесперспективности выделения какого-либо одного звена патогенеза как центрального. Чаще всего мы имеем дело со сложной системой кругов пато- и саногенеза, каждый элемент которых может быть объяснен только общим состоянием системы.

Роль различных субстанций в патогенезе болезней кожи описана в многочисленных публикациях. Патогенетические процессы могут быть представлены торможением одних структур и активацией других, нарушением модулирующих влияний, изменением условий продукции информационных субстанций или же их рецепции соответствующими клетками-мишенями и т. д. Считается доказанным взаимное влияние нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма. Например, установлена связь между степенью иммунных нарушений и типом функционирования симпатико-адреналовой системы при псориазе [Шинаев Н. Н. и др. 2000]; исследуется состояние гипофизарно-тиреоидной системы при этом дерматозе [Загздинова Р. М. и др. 2006b]. После разбора участия различных информационных субстанций в регуляции функций кожи и, наоборот, роли кожи в регуляции функций организма нам нужно будет продемонстрировать конкретные механизмы, приводящие к развитию или обострению кожного заболевания, с позиций их системного анализа.

2.2. Медиаторные системы

При заболеваниях кожи изменяется функциональная активность самых разных веществ-медиаторов, причем не только в центральной нервной системе, но и в периферических органах и тка-

нях. 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 атопическом дерматите; по мнению ряда исследователей, одной из причин возникающего при этом заболевании «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]. Необходимо, однако, помнить, что любая система стремится к равновесию, а поэтому медиаторные сдвиги и даже сложные каскадные реакции в условиях болезни сопровождаются и процессами саногенеза, включением регуляторных механизмов обратной связи и т. д. Болезненная реакция должна сопровождаться изменением реактивности организма. После этого общего замечания перейдем к рассмотрению отдельных медиаторных систем.

2.2.1. Холинергическая система

Холинорецепторы — это молекулярные структуры, активируемые основным медиатором парасимпатической нервной системы и медиатором ЦНС ацетилхолином и близкими к нему соединениями (холиномиметиками). Холинорецепторы делятся на два класса: М-холинорецепторы (М-ХР), избирательно возбуждаемые грибным ядом мускарином, и Н-холинорецепторы (Н-ХР), избирательно возбуждаемые алкалоидом табака никотином. Основные участки локализации М-ХР — постсинаптические мембраны клеток эффекторных органов в участках окончаний парасимпатических нервных волокон, Н-ХР — постсинаптические мембраны ганглионарных клеток у окончаний парасимпатических и симпатических преганглионарных волокон, концевые пластинки скелетных мышц, мозговое вещество надпочечников, синокаротидная зона [Харкевич Д. А.

1993]. В структурах головного мозга преобладают М-холинореактивные системы, концентрация М-ХР выше концентрации Н-ХР примерно на четыре порядка.

Внутриклеточные эффекты возбуждения М-ХР реализуются за счет повышения внутриклеточного уровня кальция, который активирует кальцийзависимую гуанилатциклазу, вызывая генерацию цГМФ. Основную роль в возрастании концентрации ионов кальция при стимуляции М-ХР играет активация метаболизма фосфатидилинозитидов с накоплением ИФЗ (инозитолтрифосфата), вызывающего освобождение ионов кальция из эндоплазматической сети [Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А. 1989]. Стимуляция Н-ХР сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран для ионов кальция, натрия и калия. Активация М-холинэргической передачи играет роль в обеспечении синаптической пластичности рецепторов, которая способствует адаптации мозга к таким повреждающим воздействиям, как инсульт, травма, длительное введение лекарственных препаратов, атрофия нейронов головного мозга при старении.

Существуют взаимодействия между холинэргической и другими системами, в частности адренэргической, дофамин- и серотонинэргической, системами медиаторных аминокислот, опиатной системой. Взаимодействие нейропептидов различных классов со структурами холинэргической системы представляет интерес в связи с участием этих двух регуляторных систем в контроле когнитивных, мнестических и ноцицептивных процессов [Грамов Л. А. 1992].

Рецепторы ацетилхолина находятся и 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 крапивнице, острой распространенной экземе, токсидермии, атопическом дерматите; в пораженных участках содержание ацетилхолина при этом может повышаться в 5–15 раз [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

На самих кератиноцитах обнаружены как Н-, так и М-холинорецепторы. При этом, по данным иммуноцитохимических исследований, число и подтип рецепторов зависят от стадии дифференцировки кератиноцита. Показано, в частности, что активация никотиновых рецепторов способствует дифференцировке кератиноцитов. Мускариновые рецепторы присутствуют не только на кератиноцитах, но и на меланоцитах [Grando S. A., Horton R. M. 1997; Grando S. 1997; Noda S. и др. 1998].

Получены также данные о том, что кератиноциты способны синтезировать, секретировать и расщеплять ацетилхолин. Холинацетилтрансфераза присутствует во всех слоях эпидермиса, а ацетилхолинэстераза — только в базальных кератиноцитах [Grando S. и др. 1993; Grando S. и др. 1996; Grando S. 1997]. Активность ацетилхолинэстеразы также отмечена в эпидермальных меланоцитах [Slominski A., Wortsman J. 2000]. Таким образом, ацетилхолин, обнаруживаемый в коже, не только поступает в нее из холинергических нервных окончаний, но и вырабатывается местно клетками эпидермиса.

2.2.2. Адренергическая система

Адренорецепторы — это молекулярные структуры клеточных мембран, лигандами для которых служат адреналин, норадреналин и близкие к ним соединения. Роль норадреналина как одного из основных медиаторов ЦНС связывают с его участием в поддержании уровня бодрствования, формированием когнитивных и адаптационных процессов. Адренорецепторы распространены в периферических органах, тканях и в ЦНС. В головном мозге норадренергические нейроны представлены главным образом в области голубого пятна, гиппокампа и в значительной части коры. Существуют четыре основных подтипа адренорецепторов: α_1 , α_2 , β_1 и β_2 , различающихся по чувствительности к специфическим лигандам, характеру физиологического ответа и внутриклеточных метаболических процессов, активируемых при их стимуляции.

Традиционное разделение подтипов α -адренорецепторов было основано на дифференциации постсинаптических рецепторов, опосредующих возбуждение функции (α_1) и пресинаптических рецепто-

ров, стимуляция которых сопровождается угнетением соответствующей физиологической функции ($\alpha 2$). В настоящее время α -адренорецепторы разделяют не по анатомо-физиологическому принципу, а по способности к избирательному связыванию специфических лигандов, действующих независимо от пре- и постсинаптической локализации рецептора. Агонистами для $\alpha 1$ -адренорецепторов являются норадреналин, мезатон, метоксамин, метараминол, фенилофрин, циразолин, для $\alpha 2$ -адренорецепторов — норадреналин, α -метилнорадреналин, клонидин, трамазолин, гуанфацин. Конкурентным избирательным $\alpha 1$ -антагонистом является празозин, $\alpha 2$ -антагонистом — иохимбин; ингибируют $\alpha 1$ -рецепторы также дроперидол, коринантин, лабеталол, $\alpha 2$ -рецепторы — раувольсцин, лизурид и др. [Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. 1987].

Стимуляция $\alpha 1$ -рецепторов сопровождается повышением функциональной активности кальцийзависимых реакций клетки, что может быть связано как с повышенным вхождением кальция в клетки, так и с мобилизацией высвобождения ионов кальция из внутриклеточных компартментов (митохондрий, эндоплазматической сети) посредством активации фосфоинозитидного механизма. В основе эффектов стимуляции $\alpha 2$ -рецепторов лежит ингибирование активности аденилатциклазы, опосредуемое взаимодействием рецептор-лигандного комплекса со специфическим ингибирующим белком мембраны [Губский Ю. И. и др. 1997].

Деление β -адренорецепторов на основные два подтипа $\beta 1$ и $\beta 2$ основано на их избирательной чувствительности к специфическим лигандам (так же, как и деление α -адренорецепторов). Подтип $\beta 1$ имеет примерно одинаковую чувствительность к адреналину и норадреналину, а $\beta 2$ — большее сродство с адреналином. Агонистами $\beta 1$ -адренорецепторов являются преналтерол, тазолол, корвин, доксаминол, добутамин; $\beta 2$ -адренорецепторов — тулобутерол, ритодрин, α -метиладреналин, ип्राдол, фенотерол, салбутамол, кленбутерол, мабутерол; избирательные антагонисты (блокаторы) $\beta 2$ -адренорецепторов — практолол, атенолол, ацебутолол, талинолол, нафетолол, бометолол; антагонисты $\beta 2$ -адренорецепторов — бутоксамин, α -метилпропранолол, каразолол и др. [Губский Ю. И. и др. 1997].

Взаимодействие лигандов с β -адренорецепторами происходит посредством ГТФ-связывающего белка (G-белка, «трансдуцина») и

приводит к активации аденилатциклазы, что сопровождается значительным повышением внутриклеточной концентрации цАМФ и, через систему АМФ-зависимых протеинкиназ, к стимуляции соответствующих метаболических процессов и физиологических функций клетки. На пре- и постсинаптическом уровне норадреналин взаимодействует с другими нейромедиаторами и модуляторами — ацетилхолином, дофамином, пуринами, опиоидными нейропептидами и др. [Губский Ю. И. и др. 1997].

Эмоции тревоги и страха, чувство беззащитности и пассивное ожидание боли иногда связывают с гипердреналинемией, а аффекты гнева и ярости, состояния, требующие повышенного физического или умственного напряжения, — с гипернорадреналинемией. Однако, по всей видимости, гиперкатехоламинемия отражает не столько качество, сколько интенсивность аффективного возбуждения; различные факторы, обуславливающие положительные эмоции, вызывают увеличение экскреции с мочой адреналина и норадреналина почти в такой же степени, что и воздействия, порождающие отрицательные эмоции. Сеть биоэлектрических переключений в симпатических ганглиях с плотно расположенными нервными элементами делает возможной неспецифическую стимуляцию всей симпатико-адреналовой системы под влиянием импульса из любого участка симпатической иннервации. Гиперкатехоламинемия способствует превращению гликогена в глюкозу, выделению свободных жирных кислот и активации функционального состояния коры надпочечников. Имеется прямая связь между выраженностью тревоги и содержанием незатерифицированных жирных кислот в плазме крови, между концентрацией катехоламинов в крови и экскрецией 17-кетостероидов при тревожно-депрессивных состояниях [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

Базофилы и тучные клетки несут рецепторы как для ацетилхолина, так и для адреналина. Возбуждение α -адренорецепторов усиливает выделение медиаторов воспаления, а β -адренорецепторов и холинорецепторов — тормозит. Ряд клинических проявлений аллергии (отек, сокращение гладких мышц) осуществляется через посредство адренорецепторов, локализующихся в гладких мышцах сосудов различных органов, в том числе кожи.

На эпидермальных кератиноцитах и эпителиоцитах эккринных желез расположены преимущественно β 2-адренорецепторы [Goldsmith L. A. 1991; Schallreuter K. U. и др. 1995; Steinkraus V. и др. 1996]. Выявлены также α 1-адренорецепторы. Стимуляция β -адренорецепторов способствует дифференцировке кератиноцитов (через посредство повышения выработки цАМФ) [Goldsmith L. A. 1991; Schallreuter K. U. и др. 1995].

β -адренорецепторы локализируются на воспалительных клетках дермы [Steinkraus V. и др. 1996], так что их агонисты ингибируют выработку воспалительного ФНО- α [Bissonnette E. Y., Befus A. D. 1997]. α - и β -адренорецепторы присутствуют в кровеносных сосудах кожи; их активация вызывает вазоконстрикцию и снижение проницаемости сосудов [Goldsmith L. A. 1991; Ding Z. Q. и др. 1995; Harada K. и др. 1996]. β -адренорецепторы присутствуют также на адипоцитах [Arner P. 1995].

Катехоламины дофамин, норадреналин, адреналин могут синтезироваться в самом эпидермисе [Schallreuter K. U. 1995; Chang Y. T. и др. 1996; Chang Y. T. и др. 1997]. Синтез происходит в кератиноцитах, клетках меланомы и меланоцитах [Słominski A., Wortsman J. 2000]. В кератиноцитах и меланоцитах присутствует и фермент катехолметилтрансфераза, расщепляющая катехоламины [Schallreuter K. U. и др. 1996].

L-тирозин, предшественник как катехоламинов, так и меланина, тоже синтезируется в кератиноцитах и меланоцитах [Chang Y. T. и др. 1996; Schallreuter K. U., Wood J. M. 1999]. Источником катехоламинов могут быть и лимфоциты [Musso N. R. и др. 1996]. Итак, в самой коже могут вырабатываться катехоламины, и, в частности, норадреналин. При этом важным источником норадреналина в коже остаются адренергические нервные волокна [Rossi R., Johansson O. 1998].

При атопическом дерматите наблюдаются вегетативные нарушения: повышенная активность α -адренорецепторов и холинорецепторов на фоне угнетения активности β -адренорецепторов. Отражением этого адренергического дисбаланса является белый дермографизм, отмечающийся у 80 % больных атопическим дерматитом [Сергеев Ю. В. (ред) 2002].

Что касается псориаза, то, как показывают последние исследования, при этом заболевании 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). Выраженные иммунные нарушения выявлены 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].

2.2.3. Дофаминергическая система

Дофамин — катехоламин с медиаторными свойствами, выполняющий ряд функций в центральной и периферической нервной системе, обладающий слабой симпатомиметической активностью и способный к регуляции поведенческих реакций, моторной сферы, деятельности сердечно-сосудистой системы, кишечника, почек. Этот катехоламин образуется путем гидроксирования тирозина и сам является предшественником норадреналина (дофамин превращается в норадреналин под действием фермента дофамин- β -гидроксилазы) [Elenkov I. J. и др. 2000].

В головном мозге существуют следующие дофаминергические системы [Губский Ю. И. и др. 1997]: 1) система черного полосатого тела, экстрапирамидная система, соединяющая базальные ганглии со структурами среднего мозга — часть двигательной системы, связанной с ориентацией в пространстве и движением; 2) мезокортикальная система, клетки которой локализованы в середине и выше черного вещества, а аксоны проникают в лимбическую систему —

область мозга, имеющую отношение к памяти и эмоциям; 3) система черного бугра и гипоталамуса, ответственная за нейро-эндокринную регуляцию, в частности гипоталамо-гипофизарное взаимодействие.

При стимуляции D1-рецепторов в клетках-мишенях происходит активация дофаминчувствительной аденилатциклазы, тогда как стимуляция D2-рецепторов не сопряжена с изменением активности аденилатциклазы или вызывает ее ингибирование. С нарушениями обмена и рецепторного действия дофамина связывают развитие шизофрении, алкоголизма, депрессивных состояний, некоторых видов сосудистой патологии, экстрапирамидных нарушений [Губский Ю. И. и др. 1997].

Дофамин играет значительную роль в регуляции мотивационной сферы: нарушения дофаминергической передачи, по последним данным, могут лежать в основе формирования обсессивно-компульсивных и тревожных расстройств. Дофаминергическая передача регулируется серотонином, который в обычных условиях снижает высвобождение дофамина [Козловский В. Л. 2002]. Несомненна роль дисбаланса дофаминергической и серотонинергической систем в повышении личностной и ситуативной тревожности и развитии пароксизмального зуда у больных хроническими дерматозами. Дофамин может стимулировать выработку ИЛ-6 [Elenkov I. J. и др. 2000].

Как уже отмечено выше, дофамин (наряду с другими катехоламинами) может синтезироваться и расщепляться в самой коже.

2.2.4. Серотонинергическая система

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) — биогенный амин с широким спектром активности. Наиболее высокое содержание серотонина отмечается в двенадцатиперстной кишке (энтерохромаффинных клетках), тромбоцитах, тучных клетках соединительной ткани; в ЦНС сосредоточено около 2 % суммарного пула серотонина организма. В головном мозге серотонин распределен неравномерно — наиболее богаты им гипоталамическая область и средний мозг, ядра шва мозга, наименее — кора головного мозга (меньше в неокортексе, чем в лимбической области) и мозжечок.

В ЦНС 5-НТ выполняет функции медиатора для серотонинергических нейронов и модулятора действия других медиаторов [Губ-

ский Ю. И. и др. 1997]. Он участвует в регуляции таких психоэмоциональных реакций, как импульсивное влечение, агрессивность, тревога, половое поведение, что позволяет называть серотонин «нейромедиатором хорошего самочувствия». Серотонин участвует в контроле терморегуляции, сенсорных процессов, в частности чувствительности к боли; серотонинергические нейроны супраоптического ядра — в регуляции циркадианных ритмов организма (в том числе циклов «сон — бодрствование»). Нарушения обмена серотонина и/или функций серотониновых регуляторов имеют отношение к патогенезу шизофрении, депрессивных и тревожных состояний, алкоголизма, наркоманий [Каплан Г. И., Сэддок Б. Д. 1994].

К агонистам серотониновых рецепторов относятся производные индола (буфотенин), пиперазина (квиазин), тетралина. Антагонистами рецепторов серотонина, блокирующими его поведенческие эффекты и связывание радиолигандов *in vitro*, являются метерголин, метисергид, мианселин, диэтиламид лизергиновой кислоты, метиотелин [Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. 1987; Губский Ю. И. и др. 1997].

Рецепторы серотонина в головном мозге подразделяются на 5-НТ1 и 5-НТ2. 5-НТ1-рецепторы, связывающие ЗН-серотонин, обнаружены в различных структурах головного мозга, тогда как 5-НТ2-рецепторы, связывающие нейрелептик ЗН-спиперон, почти полностью локализуются в коре головного мозга. Высвобождение серотонина регулируется по принципу отрицательной обратной связи за счет наличия ингибиторных 5-НТ-ауторецепторов, локализованных на пресинаптической мембране. По своим фармакологическим характеристикам эти рецепторы отличаются от 5-НТ2 и относятся к 5-НТ1-типу. Агонистами 5-НТ-ауторецепторов являются ЛСД и 5-метокситриптамин, антагонистом — метиотепин [Губский Ю. И. и др. 1997].

5-НТ1-рецепторы сопряжены с аденилатциклазным комплексом нейрональных мембран через ГТФ-связывающий белок. Постсинаптические рецепторы серотонина 5-НТ1 могут находиться в двух различных конформационных состояниях, различающихся по способности к активации серотонинчувствительной аденилатциклазы. Обратимый переход между двумя состояниями рецептора вызывается связыванием определенных лигандов, в частности — ан-

тидепрессантов. 5-HT₂-рецепторы тоже относятся к рецепторам II класса (метаботропным), однако их стимуляция сопровождается активацией фосфолипазы C, расщепляющей фосфатидилинозитид-фосфаты с образованием метаболически активных диацилглицерола и ИФЗ, регулирующих выход ионов кальция в цитоплазму нейрона из внутриклеточных депо [Губский Ю. И. и др. 1997].

Моноаминергическая система головного мозга (в частности рецепторы, взаимодействующие с норадреналином и 5-HT) играет важную роль в патогенезе аффективных расстройств. Дефицит норадреналина проявляется депрессией тоски, а недостаток серотонина — депрессией тревоги [Данилова Н. Н. 1992]. Дефицит серотонина в головном мозге, тестируемый по уровню экскреции метаболита 5-HT — 5-оксииндолуксусной кислоты — обнаружен у больных с депрессией, совершавших суицидальные попытки. Наименьшая концентрация этой кислоты определялась в спинномозговой жидкости лиц, совершавших суициды наиболее насильственными способами [Каплан Г. И., Сэдок Б. Д. 1994]. При депрессии отмечено и снижение плотности постсинаптических 5-HT-рецепторов к серотонинергическим агонистам, например — к имипрамину [Губский Ю. И. и др. 1997].

Длительное состояние тревоги (наблюдаемое, например, у большого количества больных хроническими дерматозами) способствует нейрохимической перестройке ЦНС по тревожному типу: тревога вызывает выброс серотонина и компенсаторное снижение числа пресинаптических 5-HT_{1α}-рецепторов, которое, в свою очередь, способствует еще большему выбросу серотонина; формируется патологическая обратная связь [Козловский В. Л. 2002].

В патогенезе различных кожных реакций важную роль играет не только центральная, но и периферическая активность серотонина. Ускоренную агрегацию тромбоцитов с возрастанием уровня серотонина в крови рассматривают как один из физиологических компонентов эмоционального стресса. Расширяя терминальные сосуды кожи в низких концентрациях и сужая — в повышенных, серотонин обеспечивает «игру сосудов» при аффективном напряжении и принимает участие в образовании эритемы, хронических уртикарных высыпаний и других патологических изменений кожи. Увеличение содержания серотонина в крови отмечают в период

обострения атопического дерматита [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

В коже серотонин вызывает вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, отек, воспаление (эти эффекты опосредованы 5-HT₁ и 5-HT₂-рецепторами) [Goldsmith L. A. 1991; Theoharides T. C. 1996], зуд (через посредство 5-HT₃-рецепторов и косвенно через активацию тучных клеток [Bos J. D. 1997; Plotnikoff N. P. и др. 1999]).

Рецепторы серотонина находятся на нервных окончаниях в области дермально-эпидермальной зоны и в тельцах Пачини [Carlton S. M., Coggeshall R. E. 1997]. Возможно, рецепторы есть и на иммунных клетках [Bos J. D. 1997; Plotnikoff N. P. и др. 1999]. Серотонин, высвобождаемый из тромбоцитов, способствует активации Т-лимфоцитов [Matsuda H. и др. 1997], а также может вызывать пролиферацию кератиноцитов [Maurer M. и др. 1997].

Секреция серотонина, как и других нейромедиаторов, происходит и в самой коже: он выявлен в клетках Меркеля, в меланocyтах, клетках меланомы [Johansson O. и др. 1998; Slominski A., Wortsman J. 2000].

2.2.5. Аминокислотные нейромедиаторы

γ-аминомасляная кислота (ГАМК) — физиологически активное вещество, тормозящее электрическую активность нейронов и вызывающее гиперполяризацию их мембран. ГАМК выполняет функции истинного тормозного нейромедиатора в ингибиторных промежуточных нейронах коры, полосатого тела, спинного мозга, грушевидного нейрона (клетках Пуркинье), мозжечка. Нарушения обмена и рецепции ГАМК связывают с патогенезом эпилепсии, болезни Паркинсона и паркинсонизма, хореи Гентингтона, расстройствами цикла «сон—бодрствование», дисфункциями в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [Губский Ю. И. и др. 1997].

К агонистам ГАМК, подавляющим электрическую активность нейронов, относятся: баклофен, прогабид, мусцимол и его производные, амин коджиновой кислоты, изогувацин, имидазолуксусная кислота. ГАМК-антагонистами являются бикикуллин, пикротоксин и др. ГАМК-рецепторы разделяются на бикикуллинчувствительные (ГАМК_a) и баклофенчувствительные (ГАМК_b) [Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. 1987].

В основе функционирования системы ГАМКа-рецепторного комплекса лежит открытие хлорного канала с увеличением проницаемости нейрональной мембраны для ионов хлора и последующей гиперполяризацией, препятствующей развитию потенциала действия [Guidotti A. и др. 1986]. В связи с этим агонисты ГАМКа-рецепторов обладают противосудорожным, транквилизирующим и седативным действием, а антагонисты являются конвульсантами.

ГАМКб-рецепторы связаны через трансдуцирующий G-белок с аденилатциклазой. Агонисты ГАМКб-рецепторов вызывают повышение концентрации цАМФ внутри нейронов, что приводит к уменьшению поступления в клетки кальция и развитию тормозного эффекта. ГАМКб-рецепторы широко представлены в ЦНС и обнаружены также на двигательных нервных окончаниях скелетных мышц. Агонист ГАМКб-рецепторов баклофен является лекарственным препаратом антиспастического действия, фармакологическая активность которого проявляется уменьшением мышечного напряжения, угнетением спинальных и висцеральных рефлексов, некоторым анальгезирующим эффектом [Машковский М. Д. 1996].

В связи с высоким сродством и фармакологической чувствительностью мембранного комплекса «ГАМК-рецептор—хлорный канал» к бензодиазепинам и барбитуратам появилось представление о специальных бензодиазепиновых (БД) рецепторах головного мозга. Возможно, данные структуры следует рассматривать как «связывающие центры», а не как истинные рецепторы [Губский Ю. И. и др. 1997].

Взаимодействие бензодиазепинов с БД-связывающими участками активирует ГАМКа-рецепторы, что ведет к открытию хлорных каналов и гиперполяризации постсинаптической мембраны, т. е. к тормозным эффектам. Антагонисты БД-рецепторов обнаружены среди производных класса имидодиазепинов и β -карболинов. Они ингибируют связывание ЗН-дiazепама с мембранами синапсом головного мозга. БД-рецепторы преимущественно локализуются в синапсах, часть из которых является ГАМК-ергическими, главным образом в области постсинаптических мембран. Наиболее высокая плотность рецепторов, связывающих меченые бензодиазепины, обнаружена в коре головного мозга и гиппокампе.

Функцию эндогенных лигандов (эндакоидов) БД-рецепторов могут играть β -карболины, обнаруженные в головном мозге и тром-

боцитах. Но более вероятным кандидатом на эту роль является низкомолекулярный нейропептид DBI (diazepam binding inhibitor) [Guidotti A. и др. 1986; Ferrero P. и др. 1986], обладающий анксиогенной активностью. Показана высокая концентрация DBI в участках головного мозга человека, ответственных за поведенческие реакции в ответ на эмоциональные и стрессовые стимулы, что позволяет рассматривать этот белок как эндогенный модулятор реакций, связанных с регуляцией состояний беспокойства, страха и агрессии (его называют также «пептидом страха») [Costa E. 1986].

В современных исследованиях подтверждается важная роль торможения либо недостаточной активности ГАМК-ергической системы в возникновении чрезмерной тревожной реакции. Так, при генерализованном тревожном расстройстве отмечается снижение плотности бензодиазепиновых рецепторов в височных долях мозга, а при панических атаках — сниженное содержание ГАМК в затылочных долях мозга и генетически детерминированное изменение бензодиазепиновых рецепторов [Нуллер Ю. Л. 2002]. Известно, что тревога может служить первичным механизмом в развитии как тяжелых психических расстройств (например, шизофренического приступа), так и психосоматических реакций (в том числе псевдоаллергических) [Нуллер Ю. Л. 2002; Попов М. Ю. 2002; Точиллов В. А., Кушниц О. Н. 2002]. Этим, в частности, объясняется отмечаемая многими авторами эффективность транквилизаторов или антидепрессантов с противотревожным действием в комплексной терапии некоторых дерматозов.

Кроме ГАМК, к аминокислотам со свойствами нейромедиаторов относятся глицин, действие которого проявляется тормозными эффектами в участках синаптической передачи головного и спинного мозга, а также «возбуждающие аминокислоты» — L-глутамат и L-аспартат.

Рецепторы возбуждающих аминокислот делятся на ионотропные и метаботропные. Активация ионотропных рецепторов ведет к открытию ионных каналов и изменяет проницаемость мембран нейронов и глиальных клеток для ионов кальция, калия, натрия; возбуждение метаботропных рецепторов сопровождается стимуляцией метаболизма фосфоинозитидов и выходом кальция из внутриклеточных депо [Mayer M. L., Miller R. G. 1990]. Ионотропные ре-

цепторы возбуждающих аминокислот подразделяются на NMDA-рецепторы (активируемые N-метил-D-аспаратом) и AMPA/каинатные рецепторы, активируемые DL- α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксалонпропионовой кислотой (AMPA) и каинатом.

NMDA-рецепторы возбуждаются при связывании глутамата, аспартата и NMDA; их активация приводит к входу в клетку экстрацеллюлярного кальция посредством открытия кальциевых каналов. Активация AMPA/каинатных рецепторов сопровождается деполяризацией за счет открытия натриевых каналов; эта деполяризация в свою очередь приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов и также (через непрямой механизм) — к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция. AMPA-связывающие участки активируются глутаматом, квисквалатом и AMPA, а каинат-связывающие участки — L-глутаматом и каинатом. Метаботропные рецепторы возбуждающих аминокислот активируются глутаматом и квисквалатом, но не AMPA и аспартатом. Активация этого типа рецепторов ведет через трансдуцирующий G-белок к стимуляции фосфолипазы C, катаболизму фосфатидилинозитидов и освобождению ИФ3 и диацилглицерола — внутриклеточных мессенджеров, приводящих к росту концентрации ионов кальция за счет его мобилизации из внутриклеточных депо [Губский Ю. И. и др. 1997].

Стимуляция внутриклеточных процессов, следующая за активацией глутаматных и аспартатных рецепторов, приводит к ряду нейрофизиологических и поведенческих реакций. Поступление в постсинаптический нейрон ионов кальция вследствие возбуждения глутаматных (NMDA-или AMPA/каинатных) рецепторов может лежать в основе долговременной потенциации межнейронной передачи в гиппокампе, а также дегенерации нейронов в результате гипоксии головного мозга при инсульте, травме, эпилептическом приступе [Mayer M. L., Miller R. G 1990]. Долговременная потенция межнейронной передачи представляет собой продолжающееся десятилетиями усиление синаптической передачи вследствие высокочастотной надпороговой стимуляции синапса или деполяризации постсинаптического нейрона, вызванной пресинаптическим высвобождением глутамата [Абрамец И. И. и др. 1996]. Этот процесс рассматривается как модель повышения синаптической пластичности,

обеспечивающей модификацию межнейронных связей и участвующей в процессах обучения, памяти, становления индивидуальных форм поведения [Губский Ю. И. и др. 1997].

Обсуждается роль возбуждающих аминокислот в регуляции состояний беспокойства. L-глутамат и L-аспартат могут оказывать ингибирующее воздействие на ГАМК-ергические синапсы, в связи с чем антагонисты NMDA-рецепторов обладают анксиолитическим действием. Свойства анксиолитиков проявляют также антагонисты стрихнин-нечувствительных глициновых рецепторов; предполагается, что эта анксиолитическая активность связана с функционированием NMDA-рецепторного комплекса, где глицин выступает в роли модулятора [Губский Ю. И. и др. 1997].

По всей видимости, наибольшее значение для поддержания баланса активности нервной системы имеет взаимодействие между ГАМК-ергической системой и возбуждающими аминами (глутаматом, аспартатом): сдвиг в сторону ГАМК-ергической системы имеет результатом седацию, сонливость, снижение активности, ухудшение памяти, а сдвиг в сторону возбуждающих аминов приводит к повышению активности, возникновению тревоги, возбуждению, бессоннице [Козловский В. Л. 2002; Нуллер Ю. Л. 2002].

Модуляции системы рецепторов возбуждающих аминокислот уделяется значительная роль в понимании механизмов действия противосудорожных лекарственных средств. Так, противозепитический препарат фенитоин обладает способностью подавлять функции каинатных рецепторов; внедрен в практику антагонист возбуждающих аминокислот ламотригин, ингибирующий высвобождение в головном мозге глутамата [Воронина Т. А. 1994].

Иммуноцитохимическими методами продемонстрировано наличие NMDA- и AMPA-каинатных рецепторов на кератиноцитах базального слоя эпидермиса [Genever P. G. и др. 1999]. Кроме того, в эпидермальных кератиноцитах, а также отростчатых иммуноцитах эпидермиса и дермы при помощи иммуноцитохимических методов выявлены глутамат и аспартат, что говорит о синтезе этих аминокислот в коже [Nordlind K. и др. 1993].

В связи с этим заслуживают внимания сообщения о пароксизмальных расстройствах у больных atopическим дерматитом. Д. Н. Исаев и Б. С. Калашников обследовали 182 ребенка с нейро-

дермитом (атопическим дерматитом) при помощи клинического, клинико-психологического и электроэнцефалографического методов. Нервно-психические расстройства пограничного регистра были выявлены у 84 % больных, причем у 9 % детей ведущими оказались пароксизмальные расстройства в виде ночных страхов. Авторы пришли к заключению, что улучшение состояния кожного покрова у детей, получавших антиконвульсанты, может служить подтверждением близости пароксизмальных и атопических расстройств, их возможной патогенетической общности. Атопический дерматит не сочетался с психозами типа ни у одного из 182 детей, что заставляет вспомнить о редкости сочетания психозов типа шизофрении и пароксизмальных расстройств, концепция биологического антагонизма которых лежала в основе судорожной терапии шизофрении и других психозов [Исаев Д. Н., Калашников Б. С. 1989].

2.2.6. Гистамин как центральный и периферический медиатор

Гистамин — физиологически активное вещество из группы биогенных аминов, содержащееся главным образом в тучных клетках и базофильных гранулоцитах. Он участвует в регуляции различных процессов в организме (в том числе в регуляции ритма сна и бодрствования) и является одним из медиаторов аллергических реакций.

Высвобождаясь тучной клеткой при аллергических и псевдоаллергических реакциях, гистамин обуславливает возникновение местных или генерализованных симптомов. Помимо гистамина, высвобождаются и другие медиаторы ранней фазы аллергической реакции — эозинофильные хемотаксические факторы, фактор активации тромбоцитов. Дегрануляция тучных клеток запускает также синтез и высвобождение лейкотриенов и интерлейкинов — медиаторов, ответственных за позднюю фазу аллергической реакции. Они вызывают сокращение гладких мышц и развитие отека (как и гистамин), а также миграцию эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов, приводящую к хроническому воспалению. В этой фазе определенную роль играет также высвобождение ацетилхолина и субстанции Р из пресинаптических нервных окончаний.

Избыточное высвобождение гистамина стимулирует выброс адреналина и способствует развитию кожного зуда и гиперемии, локальной эритемы, ангионевротического отека, острой крапивницы и различных висцеровегетативных нарушений — головной боли, диспепсии, абдоминальных алгий. Гистаминемия со снижением гистаминопексического индекса сыворотки крови определяется у всех больных сосудистой дистонией [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. Локальный или универсальный зуд и артериальную гипотензию, признаки повышенной сосудистой проницаемости в структуре соматизированной депрессии можно считать последствиями относительной гистаминемии. С высвобождением гистамина на фоне снижения гистаминопексического индекса связан стойкий красный дермографизм, констатируемый у большинства лиц, переживающих стрессовую ситуацию. Красный дермографизм может иметь и периодический характер (при депрессиях, имеющих циклическое течение). Резко выраженный уртикарный дермографизм сопровождается увеличением числа мастоцитов в 3,5–5 раз [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

В коже имеются рецепторы H_1 , H_2 , H_3 [Theoharides T. C. 1996; Bos J. D. 1997; Singh L. K. и др. 1999]. Они расположены на клетках иммунной системы, эндотелиальных клетках, гладких миоцитах, фибробластах, в нервных окончаниях и т. д., основные опосредуемые ими эффекты — зуд, отек. На меланоцитах находятся H_2 -рецепторы. H_1 и H_2 -рецепторы находятся на кератиноцитах [Shinoda S. и др. 1998; Albanesi C. и др. 1998; Koizumi H., Ohkawara A. 1999].

Активация H_2 -рецепторов на кератиноцитах влияет на пролиферацию и дифференцировку через посредство цАМФ/фосфолипазы С и повышения уровня кальция внутри клеток [Koizumi H., Ohkawara A. 1999]. Активация H_1 -рецепторов кератиноцитов повышает УФО-индуцированную выработку ИЛ-6 [Shinoda S. и др. 1998]; кроме того, агонисты H_1 -рецепторов ингибируют экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 [Albanesi C. и др. 1998]. Активация H_2 -рецепторов на меланоцитах стимулирует меланогенез [Yoshida M. и др. 2000].

Положительный эффект антигистаминных препаратов связан прежде всего с их способностью ингибировать эффект гистамина на уровне H_1 -рецепторов путем неконкурентной и обратимой бло-

кады. Этим обусловлено их влияние на раннюю фазу аллергических реакций. Влияние антигистаминных средств на позднюю фазу аллергических реакций может быть обусловлено тем, что они уменьшают миграцию воспалительных клеток (главным образом эозинофилов), а также ограничивают высвобождение соответствующих медиаторов — например, за счет антихолинергического действия, присущего многим препаратам данной группы [Павлова О. В. 2004а].

Седативное действие антигистаминных средств связано с блокадой центральных H_1 -рецепторов, расположенных в гипоталамусе [Mattila M. J., Paakkari I. 1999]. Блокада этих рецепторов может препятствовать осуществлению гистамином нормальной регуляции режима сна и бодрствования, вызывать сонливость и усталость и таким образом влиять на когнитивные и психомоторные функции. Поэтому прием препаратов, блокирующих центральные H_1 -рецепторы, сопровождается также ослаблением внимания, рассредоточением, замедлением скорости реакции.

2.3. Пептидергическая система

В настоящее время изучаются механизмы, обеспечивающие взаимосвязь между нервной, иммунной, эндокринной системами и функциями кожи. Современные исследователи подчеркивают, что нейро-иммунные взаимодействия следует рассматривать путем выявления и изучения их биохимических субстратов. Считается доказанным, что *основным биохимическим субстратом нейро-иммунного взаимодействия являются нейропептиды*, выступающие в роли и нейротрансмиттеров, и гуморальных факторов, которые образуются в организме из соответствующих предшественников или продуцируются окончаниями так называемых С-волокон (вегетативных нервных волокон нехолинергической-неадренергической иннервации); в меньшем количестве они могут вырабатываться и другими нервными волокнами, о чем будет сказано ниже.

По мнению группы современных итальянских исследователей, психо-нейро-иммуно-эндокринные связи, опосредуемые различными нейропептидами, их агонистами и антагонистами, играют немаловажную роль в патогенезе кожных болезней [Lotti T. M. 2003]. При

этом динамическая система «ЦНС–кожа» характеризуется двунаправленными влияниями: головной мозг способен модулировать локально индуцированные воспалительные изменения в коже, и наоборот, кожа может изменять биохимические процессы в мозге, причем это взаимовлияние опосредуется нейропептидами, например — α -МСГ [Brazzini B. и др. 2003].

Периферические 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]. Результатом так называемого аксон-рефлекса становится вазодилатация, проявляющаяся эритемой [Сергеев Ю. В. (ред) 2002].

Участие пептидергической нервной системы в манифестации атопического дерматита 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 патохимической 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 атопический дерматит и псориаз. Многочисленные данные о нейро-иммунных связях при этом заболевании позволяют отводить существенную роль в патогенезе атопического дерматита нейрогенному воспалению [Гилер У. и др. 2006]. В современной психо-нейро-иммунологии подчеркивается доминирующая роль нейропептидов и в патогенезе псориаза [Farber E. M. и др. 1991; Panconesi E., Hautmann G. 1996; Бахмистеро-

ва А. А., Бычко-Токовой И. С. 2000]. Так, феномен Кебнера при псориазе может объясняться тем, что в местах повреждения кожи из нервных волокон выделяется вещество Р, 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].

Перейдем к рассмотрению основных пептидергических систем.

2.3.1. Пептидные гормоны гипофиза

Адреноректорикотропный гормон (АКТГ) и меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) образуются в результате протеолиза их предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). Этот процесс идет главным образом в передней и средней долях гипофиза. В мозге существует собственная система синтеза пептидов «семейства АКТГ» и эндорфинов. Кортикостероиды не оказывают тормозного влияния на уровень АКТГ в мозге (в отличие от АКТГ в гипофизе), о чем свидетельствует отсутствие изменений в содержании АКТГ-подобных пептидов мозга после адреналэктомии или длительного введения глюкокортикоидов [Krieger D. T. 1979].

АКТГ, β -липотропин и β -эндорфин имеют сходное распределение в ЦНС. Клеточные тела, синтезирующие пептиды семейства ПОМК, локализованы в основном в области аркуатного ядра гипоталамуса [Kendall J., Orwoll E. 1980]. Они обнаружены также в ядрах солитарного тракта, в каудальной части среднего мозга [Bronstein D. M. и др. 1990], в коре мозга и в миндалине [Karcala L. P. 1988]. Из АКТГ-синтезирующих нейронов мозга аксоны идут в лимбические структуры среднего мозга, в ядра гипоталамуса и таламуса, в околосводопроводное серое вещество [Bronstein D. M. и др. 1990].

Хотя образование родственных пептидов сопряжено между собой, это сопряжение не настолько жесткое, чтобы становилась невозможной направленная стимуляция образования отдельных пептидов. Это подтверждается прежде всего сравнением передней и промежуточной долей гипофиза. В передней доле идет параллельное образование β -эндорфина и АКТГ, в промежуточной —

β-эндорфина и МСГ. В мозге в различных нейронах также обнаруживаются различные конечные продукты расщепления ПОМК [Watson S. J., Akil H. 1980].

Посредником в действии АКТГ на клетку выступают система цАМФ (в основном в надпочечниках) [Hall P. F. 1987] и цГМФ (в основном в коре головного мозга) [Anglard P. и др. 1985]. АКТГ вызывает синтез белков, стимулируя развитие нервных клеток и регенерацию нервных волокон, а также влияет на фосфорилирование белков. Фосфорилирование мембранных белков влияет на проницаемость мембран (в том числе для нейромедиаторов). АКТГ ускоряет освобождение катехоламинов из депо. Внутривенные инъекции АКТГ и α-МСГ ускоряют обмен ацетилхолина в гиппокампе. АКТГ влияет на связывание ГАМК с рецепторами, а α-МСГ потенцирует изменения, вызванные диоксифенилаланином. Эти данные позволяют рассматривать АКТГ и α-МСГ в качестве нейромодуляторов. Возможна и их роль как нейромедиаторов. АКТГ-подобные пептиды оказывают возбуждающее влияние на некоторые структуры мозга [De Wied D., Gispen W. H. 1989].

Среди поведенческих эффектов пептидов «семейства» АКТГ основными считаются повышение обучаемости животных и влияние на процессы памяти; эти эффекты опосредованы метаболическими изменениями в мозге. Общий нейротропный эффект этих гормонов — стимуляция внимания и запоминания. Показано положительное влияние АКТГ на зрительную память у человека. Ослабление памяти в старческом возрасте связано с уменьшением в мозге (особенно в гипоталамусе и стриатуме) продукции АКТГ, МСГ и β-эндорфина. АКТГ и в меньшей мере МСГ могут взаимодействовать с опиоидными рецепторами в ЦНС и частично предотвращать вызванную морфином аналгезию. Среди периферических эффектов АКТГ наиболее известно липолитическое действие на жировую ткань; показано также влияние АКТГ на мышечную функцию [Филаретов А. А. и др. 1994].

АКТГ — участник связей между иммунной и нейро-эндокринной системами. Обнаружено присутствие АКТГ в клетках иммунной системы [Morley J. E. и др. 1987; Morley J. E. и др. 1989]. Найдены рецепторы для связывания АКТГ в лейкоцитах; выявлено активирующее влияние АКТГ на иммунную систему [Johnson E. W. и др.

1988; *Heijnen C. J. и др.* 1989]. Есть данные и о влиянии иммунной системы на образование АКТГ. Так, ИЛ-1 стимулирует образование АКТГ и кортизола [*Weidenfeld J. и др.* 1989].

АКТГ и его аналоги участвуют в регуляции поведения и необходимы для обучения и памяти. Повышение уровня АКТГ и МСГ при стрессе в крови и в отдельных структурах мозга способствует восприятию и сохранению информации. Важным в плане адапционного действия этих пептидов является их способность влиять на формирование нервных клеток и синапсов и на регенерацию аксонов [*Филаретов А. А. и др.* 1994].

В коже выявлены мембранные рецепторы меланокортина 1, 2 и 5 типов [*Eberle A. N.* 1988; *Nordlund J. J. и др.* 1998; *Van Der Kraan M. и др.* 1998; *Luger T. A. и др.* 1998; *Luger T. A. и др.* 1999; *Slominski A. и др.* 2000a]. МКР-1 находятся на меланоцитах, кератиноцитах, себоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, клетках Лангерганса, лимфоцитах; МКР-5 находятся на эпителиальных клетках эккринных, апокринных и сальных желез. Возможна локализация МКР-2 на жировых клетках, кератиноцитах, меланоцитах [*Luger T. A. и др.* 1998]. Активация рецепторов меланокортина может осуществляться молекулами АКТГ, α -, β -, γ -МСГ. В результате происходит стимуляция меланогенеза [*Slominski A. и др.* 2000a].

АГТГ и МСГ стимулируют выработку веществ, регулирующих процессы меланогенеза [*Eberle A. N.* 1988; *Nordlund J. J. и др.* 1998]. В разных условиях АКТГ и МСГ могут ингибировать либо стимулировать пролиферацию злокачественных меланоцитов [*Suzuki I. и др.* 1996]. Обычно они уменьшают экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 [*Hedley S. J. и др.* 1998].

Мишенями для пептидов-производных ПОМК являются эпидермальные, сосудистые, дермальные структуры, придатки кожи [*Van Der Kraan M. и др.* 1998; *Luger T. A. и др.* 1998; *Luger T. A. и др.* 1999; *Slominski A. и др.* 2000a]. МСГ способен влиять на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, как и на их иммунную активность; кроме того, он регулирует активность фибробластов дермы. В начале воспалительной реакции α -МСГ способствует проникновению через эндотелий воспалительных клеток, стимулируя экспрессию на клетках эндотелия молекул адгезии. Однако при дальнейшем развитии воспалительной реакции α -МСГ оказывает

противоположный эффект. Системное введение α -МСГ способствует повышению уровня ИЛ-10. Кроме того, α -МСГ способен непосредственно блокировать функцию антигенпрезентирующих клеток, снижая экспрессию на их поверхности молекул CD86 и CD40. В целом АКТГ и МСГ оказывают иммуносупрессивный эффект. Например, МСГ является антагонистом ИЛ-1, поскольку снижает продукцию воспалительных цитокинов за счет индукции выработки иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10. α -МСГ стимулирует высвобождение ИЛ-8 макрофагами, но при введении совместно с ИЛ-1 ингибирует этот же эффект, вызываемый ИЛ-1. МСГ также снижает антигенпрезентирующие свойства клеток и способствует анергии или десенсибилизации [Luger T. A. и др. 1997; Luger T. A. и др. 1998; Luger T. A. и др. 1999].

Есть данные о том, что ПОМК и его производные могут синтезироваться в самой коже. Ген ПОМК выявлен в кератиноцитах, меланоцитах, фибробластах кожи, эндотелиальных клетках, клетках Лангерганса, моноцитах и макрофагах, Т-лимфоцитах, лейкоцитах [Slominski A. и др. 2000a; Slominski A. и др. 1993]. Пептиды семейства ПОМК (АКТГ, α -МСГ, β -МСГ, β -эндорфин) при помощи иммуноцитохимических методов выявлены в меланоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, воспалительных клетках-мононуклеарах [Slominski A. и др. 2000a]. Эндотелиальные клетки и фибробласты дермы продуцируют и высвобождают АКТГ и α -МСГ [Teofoli P. и др. 1997]. β -МСГ выявлен в эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах, злокачественных кератиноцитах, клетках меланомы, воспалительных мононуклеарах. γ 3-МСГ также выявлен в кератиноцитах, клетках меланомы, нейтрофилах, нервных окончаниях [Slominski A. и др. 2000a].

Недавно было экспериментально доказано, что внутрицеребральное введение α -МСГ может подавлять воспалительные реакции в коже, вызванные наложением местных раздражителей или внутрикожной инъекцией цитокинов. Пептид α -МСГ, как уже отмечено, был выделен и в самой коже; исследователи полагают, что эта молекула может играть ключевую роль в кожно-иммунонейро-эндокринных взаимодействиях и может найти применение в клинической дерматологии как мощный противовоспалительный агент [Brazzini B. и др. 2003].

2.3.2. Опиоидные пептиды

Опиаты — наркотические анальгетики, включающие морфин и структурно близкие к нему алкалоиды из снотворного мака. Кроме наиболее сильно выраженной анальгетической активности и общего тормозного действия, опиаты обладают специфическим действием на ЦНС, проявляющимся в развитии эйфории [Харкевич Д. А. 1993].

Основными представителями опиоидных нейропептидов являются следующие соединения: метионинэнкефалин (мет-энкефалин); лейцинэнкефалин (лей-энкефалин); α -, β -, γ - и δ -эндорфины (из которых физиологически активным считается β -эндорфин), α - и β -нео-эндорфины; динорфины А и В-13; дерморфин; β -казоморфин; киоторфин; неокиоторфин; амидорфин; лейморфин [Грамов Л. А. 1992]. β -эндорфин и АКТГ-подобные пептиды образуются из общей молекулы белка-предшественника.

Если эндорфины образуются главным образом в гипофизе, где энкефалинов мало, то в мозге энкефалины составляют основную массу опиоидов (90 %), и только 10 % приходится на эндорфины. Последние образуются в основном в гипоталамусе. Образование энкефалинов происходит также в нейронах спинного мозга, а периферических ганглиях, в клетках кишечника и мозгового слоя надпочечников. Данные по распределению энкефалинов подтверждают раздельное образование этих пептидов: в мозге преобладает мет-энкефалин, а в хромаффинной ткани надпочечников — лей-энкефалин. В ткани мозга выявлены отдельные популяции клеток, содержащие лей-энкефалин и мет-энкефалин [Филаретов А. А. и др. 1994].

Первые сведения об опиатных рецепторах были получены в 1973 г. S. H. Snyder и C. B. Pert. В настоящее время выделяют несколько их подтипов: μ -, δ -, χ -, σ -, ϵ -рецепторы. С помощью фармакологического и радиолигандного анализа обнаружена многочисленность и внутри данных подтипов опиатных рецепторов [Грамов Л. А. 1992]. β -Эндорфин связывается с μ -рецепторами, в меньшей степени — с δ - и ϵ -рецепторами; энкефалины — преимущественно с δ -рецепторами; морфиноподобные вещества — с μ -рецепторами; динорфины — с χ -рецепторами. Кроме специфического связывания с морфинами и опиоидными пептидами, наблюдается менее специфическое связывание с субстанцией P, соматостатином, АКТГ и его аналогами, 17- α -эстрогенными стероидами. Лиганды опиатных ре-

цепторов подразделяются на истинные агонисты (морфин, промедол, фентонил и др.), истинные антагонисты (налоксон) и препараты смешанного типа (агонисты-антагонисты), которые оказывают различное воздействие в зависимости от регистрируемого типа действия (налорфин, пентазоцин, нальбуфин и др.).

Наиболее высокая плотность опиатных рецепторов в ЦНС обнаружена в лимбическом отделе головного мозга — эволюционно древней структуре, ответственной за процессы эмоционального возбуждения и возникновение эйфории. Дифференцированное распределение рецепторов дает возможность предположить, что они могут опосредовать различные функции опиоидных пептидов. Так, μ - и χ -рецепторы обнаруживаются в некоторых слоях коры, в стволе мозга, в желатинозной субстанции спинного мозга. Считается, что эти рецепторы включены в систему болевого восприятия. δ -рецепторы в большом количестве обнаруживаются в лимбической системе, где участвуют в регуляции эмоционального поведения [Губский Ю. И. и др. 1997].

Механизмы функционирования опиатных рецепторов связаны со снижением аденилатциклазной активности и уровня цАМФ. В пресинаптических мембранах спинного мозга опиаты ингибируют высвобождение вещества Р (медиатора болевого возбуждения) за счет торможения входа в клетку ионов кальция. Снижение активности системы цАМФ противоположно эффекту АКТГ и других пептидов и может объяснять тормозное действие опиоидов на физиологические процессы. В отличие от АКТГ, опиоидные пептиды оказывают тормозное влияние на систему катехоламинов и ацетилхолина и активирующий — на систему серотонина [Филаретов А. А. и др. 1994].

Опиоидные пептиды сами могут выполнять функцию медиаторов. Об этом свидетельствуют следующие факты. Энкефалины и эндорфины, как и классические медиаторы, содержатся главным образом в синапсосомальной фракции (85 % от общего содержания в клетке). Энкефалины высвобождаются из срезов полосатого тела и бледного шара при их электростимуляции [Duggan A. W. 1980]. Показано кальцийзависимое высвобождение β -эндорфина из синапсом гипоталамуса и изолированных клеток коры мозга крыс при деполяризации мембран, вызванной повышением концентрации ионов калия [Karpala L. P. 1988]. Наконец, существует быстро-

действующая и высокоспецифичная система ферментов, расщепляющих энкефалины [Филаретов А. А. и др. 1994]. Таким образом, опиоидные пептиды могут действовать в ЦНС как нейромодуляторы и как нейротрансмиттеры.

Опиоиды можно рассматривать как эндогенные анальгетики. Об этом говорят, сведения о распределении опиатных рецепторов в областях мозга, ответственных за болевые восприятия — в центральном сером веществе, ПВЯ, в желатинозной субстанции спинного мозга. Электрическая стимуляция этих структур вызывает аналгезию, сопровождающуюся повышением содержания β -эндорфина в спинномозговой жидкости. Некоторые процедуры, применяемые для устранения хронических болей, — иглоукальвание, акупунктура, температурное воздействие, прямая электрическая стимуляция головного мозга, в частности области серого вещества около сильвиева водопровода, — действуют, вызывая выделение энкефалинов и эндорфинов в головном и спинном мозге [Данилова Н. Н. 1992]. Уменьшение боли, вызванное указанными стимулами, обусловлено активацией эндогенных процессов обезболивания, так как снимается налоксоном. Стрессовые воздействия также изменяют болевую чувствительность, вызывая так называемую стресс-вызванную аналгезию, которая включает и опиоидные механизмы [Terenius L. 1989].

В основе анальгетического действия опиатов лежит активация антиноцицептивной системы путем нарушения межнейронной передачи болевых стимулов на различных уровнях ЦНС; установлено также прямое угнетающее влияние морфина на спинальные нейроны. Под влиянием морфина происходит торможение таламических центров болевой чувствительности с блокированием передачи болевых импульсов к коре головного мозга [Машиковский М. Д. 1996]. Кроме опиоидов, болевое восприятие регулируют и другие пептиды.

Эндорфины и энкефалины влияют на память и на избегательное поведение животных. Нарушение баланса этих пептидов может быть одной из причин шизофрении и депрессии; они влияют на пищевое поведение, в том числе обуславливают повышение аппетита при стрессе [Morley J. E. и др. 1989; Филаретов А. А. и др. 1994].

Энкефалины и эндорфины влияют на деятельность иммунной системы. Освобождение β -эндорфина из клеток гипофиза в ответ на

стресс может представлять один из основных путей, по которым ЦНС оказывает свое влияние на иммунную систему. Иммунная система с помощью интерлейкинов может влиять через опиоидные пептиды на функцию ЦНС [Morley J. E. и др. 1987; Morley J. E. и др. 1989].

Эндорфины и энкефалины влияют на гормональные функции. Опиоиды действуют практически на все гормоны передней и задней долей гипофиза. Они оказывают тормозное влияние на освобождение АКТГ и кортизола; в надпочечниках β -эндорфин стимулирует, а энкефалины подавляют синтез кортикостерона [Филаретов А. А. и др. 1994].

Изменение содержания эндорфинов и энкефалинов при различных воздействиях свидетельствует об участии опиоидов в ответе организма на стресс. Важным моментом их участия в реакции на стресс является влияние на секрецию гормонов гипофиза и надпочечников. Опиоидные пептиды при стрессе выполняют роль депрессантов, снижая болевой ответ, интенсивность дыхания, кровяное давление, двигательную активность [Holaday J. W. и др. 1989]. Возможно участие эндорфинов и энкефалинов в развитии эмоциональной реакции на стрессовое воздействие [Губский Ю. И. и др. 1997]. Опиоидные пептиды и АКТГ, параллельно освобождаясь в кровь и в мозг при стрессе и оказывая во многом противоположные эффекты (на обмен медиаторов, нервную возбудимость, опущение боли и т. д.), могут координировать поведенческий ответ на стрессор.

В кератиноцитах идентифицированы μ -рецепторы, которые связываются с β -эндорфином. Эти рецепторы локализуются в кератиноцитах эпидермиса и волосяных фолликулов, эпителиальных клетках сальных желез и в секреторных участках потовых желез [Bigliardi P. L. и др. 1998].

Мет- и лей-энкефалины ингибируют дифференциацию кератиноцитов [Nissen J. B., Kragballe K. 1997]. β -эндорфин и энкефалины в коже вызывают антиноцицептивный и иммуномодулирующий эффект [Bos J. D. 1997; Plotnikoff N. P. и др. 1999].

Мет-энкефалины и лей-энкефалины, которые являются продуктами расщепления более крупного пептида проэнкефалина А [Scholzen T. E. и др. 1998], могут вырабатываться и в самой коже [Polakiewicz R. D. и др. 1992; Nissen J. B. и др. 1997; Nissen J. B. и др. 1998]. Ген, ответственный за выработку мет-энкефалинов, присут-

ствуется в эпидермальных кератиноцитах, Т-лимфоцитах, макрофагах, лейкоцитах. Мет-энкефалины также вырабатываются кератиноцитами базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса [Nissen J. B. и др. 1998].

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. Источниками проэнкефалина А могут быть мезенхимальные клетки дермы [Polakiewicz R. D. и др. 1992] или иммунные клетки, включая тучные клетки [Sloiminski A., Wortsman J. 2000]. Мет-энкефалин также выделен в эпидермальных клетках Меркеля и клетках Лангерганса.

Отмечена высокая эффективность транскраниальной электростимуляции опинатных структур мозга при псориазе, которая сопровождалась оптимизацией показателей, отражающих состояние психической сферы, гормональной сферы, системы крови и кожи [Силина Л. В. 2001]. Достаточно выраженного улучшения общего состояния организма путем такого вмешательства можно добиться при нейродермите и экземе, а также у больных акне [Василенко А. А. и др. 2004].

2.3.3. Вазопрессин и окситоцин

Вазопрессин (ВП) и окситоцин синтезируются в паравентрикулярном ядре (ПВЯ) и супраоптическом ядре гипоталамуса, по гипоталамо-гипофизарному тракту поступают в нейрогипофиз, отсюда — в систему крови. Кроме гипоталамо-гипофизарного пути существуют связи с лимбическими структурами и вегетативными центрами ствола мозга [Hoffman P. L. 1987]. Для ВП найдены два типа рецепторов: В1 — в сосудах и жировой ткани и В2 — в почке. В мозге обнаружены рецепторы, относящиеся к типу В1. Они включают два подтипа, характеризующиеся разной локализацией и способностью связывать окситоцин: первый связывает только ВП, второй — и ВП, и окситоцин [Freund-Mercier M. J. 1989]. В гипофизе найдены рецепторы к ВП, опосредующие КРФ-подобную активность. Возможно, это рецепторы третьего типа (В3) [Schmid P. G., Patel K. P.

1987]. Обнаружены в гипофизе и рецепторы к окситоцину [Jenkins J. S., Nussey S. S. 1991].

V1-рецепторы в качестве посредника используют ионы кальция и фосфоинозитол, а V2 — цАМФ. Центральные эффекты ВП не связаны с влиянием на синтез белка, как это показано для АКТГ, и опосредуются главным образом через систему нейромедиаторов. Влияние ВП и окситоцина на обмен катехоламинов во многом противоположно (ВП активирует, окситоцин угнетает), что соответствует разнонаправленным эффектам этих гормонов на поведенческие реакции. В данном случае действие ВП и окситоцина можно рассматривать как модуляторное. Эти вещества могут и сами выступать в качестве нейромедиаторов, что характерно для других пептидов [Филаретов А. А. и др. 1994].

Оба пептида в различных зонах мозга оказывают чаще всего возбуждающее действие, вызывая деполяризацию нейронов и потенцируя действие возбуждающих аминокислот. Важнейшим центральным эффектом ВП является влияние на процессы обучения и формирования долговременной памяти. Эффекты окситоцина в ЦНС чаще всего противоположны эффектам ВП. Окситоцин не влияет на процесс обучения, но может играть роль в развитии амнезии или избирательного внимания.

Во время болевого стресса в крови повышается уровень ВП. Подобно опиатам, ВП является эндогенным анальгетиком, однако этот эффект не связан с опиатной рецепторной системой, так как не устраняется налоксоном. ВП является одним из регуляторов кровяного давления. В основе прессорного эффекта ВП лежит как центральное его действие, так и непосредственное влияние на тонус сосудов. Основным периферическим эффектом ВП является поддержание постоянства осмолярности крови, осуществляемое путем задержки воды почкой; этот эффект ВП является адаптивным при таких воздействиях, как геморрагия, обезвоживание организма, повышенная солевая диета [Филаретов А. А. и др. 1994].

ВП и окситоцин стимулируют активность иммунной системы [Корнева Е. А., Шхинек Э. К. 1988].

ВП и окситоцин стимулируют гликогенолиз в печени, а в жировой ткани, наоборот, стимулируют поглощение глюкозы и липогенез из глюкозы. Общие влияние ВП и окситоцина на липидный об-

мен состоит в снижении концентрации свободных жирных кислот в крови. ВП может участвовать в регуляции метаболических процессов, способствующих усвоению жира [Абельсон Ю. О. 1985].

Хотя ВП и окситоцин не являются универсальными индикаторами стресса, выход этих пептидов в кровь повышается при многих воздействиях [Harbuz M. S., Lightman S. L. 1992]. При действии некоторых стрессоров меняется содержание пептидов в структурах мозга [Hoffman P. L. 1987]. Регуляция функции гипофизарно-адрено-кортикальной системы ВП и окситоцином является важным, но не единственным фактором участия этих пептидов в адаптации организма к различным стрессорам. Такие периферические эффекты, как антидиуретический для ВП, стимуляция мышцы матки и грудной железы окситоцином, метаболические изменения в печени и жировой ткани, несомненно важны для адаптации к определенным видам стресса. Влияние ВП на процессы обучения и памяти также может рассматриваться как адаптивное [Филаретов А. А. и др. 1994].

2.3.4. Кортикотропин-релизинг фактор

К гормонам, включенным в нейро-эндокринное взаимодействие, относятся кортикотропин-релизинг фактор (КРФ) и ассоциированный с ним пептид урокортин [Slominski A. и др. 1995; Slominski A. и др. 1998]. Синтез КРФ идет главным образом в паравентрикулярном ядре (ПВЯ), однако ареал распространения этого пептида очень широк как в ткани мозга, так и за его пределами.

Рецепторы КРФ распространены в различных тканях. Помимо гипофиза, наибольшее их содержание обнаруживается в 1-м и 4-м слоях коры больших полушарий, наружном слое обонятельных луковиц, наружной части срединного возвышения, в некоторых ядрах черепномозговых нервов ствола и мозжечка, в вентральных рогах спинного мозга. Найдены рецепторы КРФ в симпатической нервной системе и в мозговом слое надпочечников. Связывание КРФ зависит от температуры, pH, Mg^{2+} и присутствия ГТФ; вторичным посредником является цАМФ. Активация монофосфатциклазной системы приводит к усилению синтеза специфических белков в гипофизе. Под влиянием КРФ в гипофизе увеличивается содержание ПОМК и повышается уровень мРНК этого полипептида. Не все эффекты КРФ в мозге опосредуются цАМФ, возможно участие и

ионов кальция. КРФ повышает активность тирозингидроксилазы, что может обуславливать увеличение метаболизма катехоламинов. Таким образом, КРФ является модулятором действия катехоламинов [Филаретов А. А. и др. 1994].

Модуляторное действие КРФ проявляется и по отношению к целому ряду пептидергических нейронов гипоталамуса. КРФ оказывает стимулирующее влияние на высвобождение эндорфинов и энкефалинов [Almeida O. F. X. и др. 1987], а также соматостатина и АКТГ [Филаретов А. А. и др. 1994]. Кроме модуляторного эффекта, КРФ может проявлять и свойства нейромедиатора [Powers R. E. и др. 1987].

КРФ влияет на деятельность мозга, изменяет поведенческие реакции, действует на висцеральные, эндокринную и иммунную системы. Он может выполнять функции не только гормона, но и нейромодулятора (или нейротрансммиттера). Некоторые эффекты, например поведенческие, невозможно получить при системном введении КРФ, когда он действует только как гормон. Эндогенный КРФ может оказывать большинство рассмотренных эффектов, особенно в ситуации стресса, когда содержание его повышено в крови и в некоторых структурах мозга [Britton D. R. 1989].

Действуя в качестве нейромодулятора (нейромедиатора) или гормона, КРФ вызывает изменения, сходные с теми, которые наблюдаются при стрессе: повышение уровня катехоламинов и глюкозы в крови, увеличение кровяного давления и сердечного выброса крови, усиление потребления кислорода, снижение потребления пищи, активацию поведения и повышение эмоционального фона. КРФ, будучи одним из первых и основных медиаторов реакции организма на стресс, вовлекает в нее кроме ГАКС центральную и вегетативную нервную систему, изменяет параметры работы висцеральных систем организма, а также регулирует поведенческие реакции [Филаретов А. А. и др. 1994].

КРФ участвует в регуляции психических состояний, включая состояния тревоги и депрессии. При этом обнаруживается связь этих состояний с деятельностью иммунной системы и Th1/Th2-балансом (об этом см. главу 4). Существенная роль КРФ в регуляции кожных реакций позволяет современным исследователям говорить о существовании организованной системы, опосредующей участие кожи в реакции организма на стресс [Slominski A. и др. 1993; Slominski A.,

Mihm M. C. 1996; Slominski A. и др. 1999; Slominski A. и др. 2000a; Slominski A. и др. 2000b].

В коже находятся мембранные рецепторы КРФ 1 и 2 типа. КРФ-Р1 находятся на эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах, меланоцитах и тучных клетках; возможно, эти клетки могут экспрессировать и КРФ-Р2. Кроме того, специфические участки, связывающие КРФ, найдены на фибробластах кожи, клетках эндотелия и гладких миоцитах сосудов [Aguilera G. 1998; Roloff B. и др. 1998; Fleisher-Berkovich Rimon S. G., Danon A. 1998; Perrin M. H., Vale W. 1999].

КРФ и урокортин влияют на иммунные свойства кожи. КРФ может стимулировать процессы воспаления и, совместно с урокортином, вызывать дегрануляцию тучных клеток [Theoharides T. и др. 1998; Singh L. K. и др. 1999]. Однако возможно и противоотечное действие КРФ [Wei E. T., Thomas H. A. 1993; Schafer M. и др. 1997]. Помимо этого, КРФ обладает антиноцицептивной активностью и ускоряет заживление ран [Wei E. T., Thomas H. A. 1993; Schafer M. и др. 1997]. КРФ и урокортин ингибируют пролиферацию кератиноцитов [Slominski A. и др. 2000b] и как стимулируют, так и ингибируют пролиферацию меланоцитов (в зависимости от окружения) [Slominski A. и др. 1999; Funasaka Y. 1999].

В коже могут вырабатываться все пептидные гормоны гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы [Slominski A. и др. 1993; Slominski A., Mihm M. C. 1996; Slominski A. и др. 1998; Turnbull A. V., Rivier C. L. 1999; Slominski A., Wortsmann 2000]. Экспрессия гена КРФ была выявлена в культуре человеческих кератиноцитов и меланоцитов; кроме того, этот ген выявлен в эпидермисе, волосяных фолликулах, нервных окончаниях и сосудах кожи. Экспрессия гена урокортина отмечена в человеческой коже, в кератиноцитах, меланоцитах. При этом сам урокортин выявлен в эпидермисе, волосяных фолликулах, потовых железах, пигментных невусах, гладких мышцах, стенке кровеносных сосудов [Slominski A. и др. 2000c]. Присутствие КРФ и урокортина в лимфоцитах [Bamberger C. M. и др. 1998] указывает на то, что иммунные клетки кожи также могут вырабатывать этот пептид. Таким образом, пептидные гормоны, которые активируют гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему, присутствуют и вырабатываются в самой коже, что говорит о возможности влияния кожи на функции организма.

2.3.5. Другие нейропептиды, нейротрофины и нейрокинины

В этом разделе мы рассмотрим различные субстанции пептидной природы, которые влияют на функции кожи и сами могут в ней вырабатываться.

В коже присутствуют рецепторы нейрокининов, которые могут активироваться как веществом Р, так и нейрокининами А и В [Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998, 1999]. Эффект — стимуляция пролиферации кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, васкуляризация [Goldsmith L. A. 1991; Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999]. Нейрокинин А и вещество Р стимулируют высвобождение гистамина и ФНО α из тучных клеток, продукцию кератиноцитами и эндотелиальными клетками воспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии [Theoharides T. C. 1996; Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999].

Вещество Р является мощным вазодилататором; увеличивает проходимость кровеносных сосудов, стимулирует экспрессию ELAM-1 в эндотелии капилляров. Внутрикожная инъекция этого пептида стимулирует прилив крови, повышает активность тканевого активатора плазминогена, способствует выбросу гистамина тучными клетками. Кроме того, этот пептид вызывает хемотаксис лейкоцитов, стимулирует дозозависимое производство перекиси водорода нейтрофилами, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Вещество Р *in vitro* может увеличивать производство IgA лимфоцитами Пейеровых бляшек на 300 %. Значительно увеличивает синтез ДНК лимфоцитами в Пейеровых бляшках и селезенке, стимулирует митогенную активность Т-лимфоцитов (причем в большей степени влияет на Т-хелперы, чем на Т-супрессоры). Может усиливать действие других медиаторов — серотонина, брадикинина, простагландина E₁. По мнению современных исследователей, вещество Р играет ключевую роль в восприятии зуда и боли [Panconesi E., Hautmann G. 1996].

В коже выявлены рецепторы пептида, ассоциированного с геном кальцитонина (CGRP — calcitonin gene-related peptide). Этот

пептид является мощным вазодилататором. Он способствует развитию отека дермы путем не прямой активации тучных клеток или стимуляции выработки оксида азота эндотелиальными клетками с последующей вазодилатацией [Goldsmith L. A. 1991; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999], стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, кератиноцитов, меланоцитов [Takahashi K. T. и др. 1993], способствует выработке кератиноцитами промеланогенных факторов [Toyoda M. и др. 1999], обладает иммуномодулирующими свойствами [Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Scholzen T. E. и др. 1998; Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998; Torii H. и др. 1999], способствует хемотаксису Т-лимфоцитов и выбросу гистамина тучными клетками. В месте введения этого пептида возникает инфильтрация дермы полиморфно-ядерными лейкоцитами, образуется эритема и волдырь. Кроме того, этот пептид ингибирует презентативную функцию клеток Лангерганса [Panconesi E., Hautmann G. 1996].

Рецепторы вазоактивного интестинального пептида (ВИП) также присутствуют в коже. ВИП через систему цАМФ стимулирует пролиферацию кератиноцитов и активность потовых желез; через ВИП-рецепторы в коже действуют пептид гистидин-метионин, а также соматотропин-релизинг фактор, стимулируя выработку цАМФ кератиноцитами и пролиферацию клеток; ВИП участвует в воспалительных реакциях, активируя тучные клетки и вызывая вазодилатацию посредством стимуляции выработки оксида азота клетками эндотелия, имеет высокую аффинность к лимфоцитам, ингибирует активность естественных киллеров, стимулирует синтез IgA лимфоцитами Пейеровых бляшек, увеличивает миграцию моноцитов [Goldsmith L. A. 1991; Takahashi K. T. и др. 1993; Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999; Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998; Torii H. и др. 1999]. Следует также отметить, что тучные клетки и эозинофилы сами могут секретировать вазоинтестинальный пептид; кроме того, он часто присутствует в холинергических нейронах. Кожное введение вазоинтестинального пептида вызывает небольшое сокращение прилива крови к месту введения [Panconesi E., Hautmann G. 1996].

В коже имеются трансмембранные белки семейства тирозинкиназы и р75 пан-нейротрофина, которые обладают соответственно высокой и низкой аффинностью к фактору роста нейронов соответственно. Эти рецепторы находятся на кератиноцитах, эпидермальных меланоцитах, дермальных фибробластах, тучных клетках, иммунных клетках и нервных клетках кожи. Фактор роста нейронов и другие нейротрофины стимулируют рост дендритов у меланоцитов, регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, действуют как иммуномодуляторы [Gilchrest B. A. и др. 1996; Bos J. D. 1997; Liang Y., Johannsson O. 1998; Rossi R., Johannsson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999; Botchkarev V. A. и др. 1998; Botchkarev V. A. и др. 1999].

В коже присутствуют рецепторы соматостатина. Соматостатин оказывает влияние на иммунные функции кожи и базальную секрецию гистамина [Scholzen T. E. и др. 1998; Misery L. 1997; Misery L. 1998].

Выявлено присутствие в коже и рецепторов нейропептида Y. Этот пептид является одним из наиболее мощных сосудосуживающих средств. Он часто присутствует в адренергических нейронах, вызывает вазоконстрикцию (в том числе сосудов сердца) и увеличивает кровяное давление; может снижать силу сердечных сокращений. Уменьшает гломерулярную фильтрацию и ингибирует секрецию ренина, может модулировать секрецию пептида, ассоциированного с геном кальцитонина [Panconesi E., Hautmann G. 1996]. Ингибирует синтез цАМФ кератиноцитами [Takahashi K. T. и др. 1993; Misery L. 1997; Misery L. 1998; Rossi R., Johannsson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998].

Как уже отмечено, кожа является не только мишенью для различных нейропептидов, но и сама может их вырабатывать. В коже вырабатываются нейропептиды вещество P, нейрокинин A, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина, VIP, нейропептид Y, соматостатин, галанин, предсердный натрийуретический пептид, гистидин метионин, брадикинин, холецистокинин, гастрин-релизинг пептид [Misery L. 1997; Rossi R., Johannsson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998]. При этом в коже наиболее распространены вещество P, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина, VIP и нейропептид Y; уровни нейрокинаина A, соматостатина и предсерд-

ного натрийуретического пептида ниже. Нейропептиды синтезируются нервными клетками и высвобождаются преимущественно немиелинизированными афферентными С-волоконками, а также небольшими миелинизированными Аδ-волоконками [Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998]. В меньшем количестве нейропептиды вырабатываются эфферентными волокнами вегетативной нервной системы [Rossi R., Johansson O. 1998]. Нервные окончания, проникающие в эпидермис, содержат вещество Р, нейрокинин А и пептид, ассоциированный с геном кальцитонина; нервные окончания дермы содержат, помимо указанных пептидов, еще и ВИП [Rossi R., Johansson O. 1998].

Итак, основным источником нейропептидов, присутствующих в коже, являются афферентные и эфферентные нервные окончания. Дополнительным их источником являются резидентные и циркулирующие клетки, присутствующие в воспаленной и даже нормальной коже [Bos J. D. 1997; Plotnikoff N. P. и др. 1999; Turnbull A. V., Rivier C. L. 1999; Scholzen T. E. и др. 1998]. Например, клетки Меркеля экспрессируют антигены пептида, ассоциированного с геном кальцитонина, субстанции Р, нейрокина А, ВИП, гистидин-изолейцинамида, нейропептида Y, соматостатина и галанина [Misery L. 1997; Scholzen T. E. и др. 1998].

Клетки Лангерганса экспрессируют антигены пептида, ассоциированного с геном кальцитонина, субстанции Р, нейрокина А, ВИП, соматостатина [Johansson O. и др. 1995]. В ряде исследований отмечено наличие ВИП, соматостатина, пептида, ассоциированного с геном кальцитонина, нейропептида Y и нейрокина А в иммунных клетках кожи при псориазе, пигментной крапивнице, аллергическом дерматите и, в ряде случаев, в участках непораженной кожи [Johansson O. и др. 1995; Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Scholzen T. E. и др. 1998].

Нейропептид Y также выявлен в эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах нормальной кожи; соматостатин — в базальных кератиноцитах при атопическом дерматите [Johansson O. и др. 1995; Scholzen T. E. и др. 1998].

В коже могут вырабатываться нейротрофины: фактор роста нейронов, НТ-3, НТ-4, нейротрофический фактор, высвобождаемый мозгом (brain-derived neurotrophic factor — BDNF). Фактор

роста нейронов синтезируется и секретируется кератиноцитами, клетками Меркеля, фибробластами дермы и тучными клетками. Продукция НТ-3 отмечена в фибробластах кожи. В кератиноцитах волосяных фолликулов синтезируются НТ-4 и фактор роста нейронов; шванновские клетки в дерме могут синтезировать, помимо этих нейротрофинов, еще НТ-3 [Vos P. и др. 1991; Hattori A. и др. 1994; Yaar M. и др. 1994; Bos J. D. 1997; Botchkarev V. A. и др. 1998].

2.4. Кортикостероидные гормоны

Рецепторы кортикостероидов обнаружены во многих тканях: печени, вилочковой железе, мышцах, сердце, почках, легких, молочной железе, плаценте, желудке и поджелудочной железе, селезенке, жировой ткани, фибробластах, семенниках, нервной системе [Saffran J. Ph. D. 1986]. Поглощение гормонов в низких концентрациях связано с транспортной системой белков-переносчиков, при высоких концентрациях основным путем проникновения гормонов является простая диффузия. В процессе транспорта кортикостероидов принимают участие и транскортиноподобные рецепторы (рецепторы 3-го типа) [Голиков П. П. 1988].

Истинные рецепторы (1-й и 2-й типы) находятся в цитозоле. 1-й тип рецепторов связывает преимущественно минералокортикоиды, 2-й тип — глюкокортикоиды. Гормон-рецепторный комплекс транслоцируется в ядро клетки, где вызывает структурно-функциональные изменения в хроматине: усиливаются процессы транскрипции, ведущие к образованию мРНК. Часть вновь образованной мРНК содержит информацию о синтезе специфических белков, которая передается в рибосомы, где происходит синтез белков из отдельных аминокислот. Влияние кортикостероидов на синтез белка и нуклеиновых кислот является одним из основных механизмов, определяющих диапазон эффектов этих гормонов в организме. Существуют и экстраядерные воздействия кортикостероидов, определяемые влиянием на структуру и функцию мембраны клетки и внутриклеточных мембран (микросомальных, лизосомальных и митохондриальных) [Вольский Г. Г. 1987].

Печень — основной орган-мишень для глюкокортикоидов [Филаретов А. А. и др. 1994]. В печени обнаружены все три типа ре-

цепторов с преобладанием глюкокортикоидных. Основным эффектом глюкокортикоидов является увеличение содержания гликогена в печени. Рост содержания глюкозы происходит в процессе глюконеогенеза за счет образования глюкозы из неуглеводных остатков, главным образом аминокислот. Аминокислоты подвергаются переаминированию, образуя субстрат для синтеза глюкозы. Процессы переаминирования происходят за счет усиления синтеза аминокотрансфераз под влиянием гормонов. Дальнейший ход глюконеогенеза связан с гормональной индукцией ферментов, участвующих в углеводном обмене. Субстратами глюконеогенеза помимо аминокислот являются глицерин, образующийся при расщеплении жиров под влиянием кортикостероидов в жировой ткани, пируват и лактат, образующиеся в избытке в процессе гликолиза и окисления [McPartland R. P. 1986]. В условиях стресса, когда содержание кортикостероидов в крови увеличивается, наблюдается накопление гликогена в печени [Голиков П. П. 1988]. Таким образом, кортикостероиды вызывают увеличение содержания гликогена в печени, являющегося источником глюкозы, выход которой в кровь усиливается под влиянием гормонов. Этим может определяться адаптационный эффект глюкокортикоидов при стрессе; когда потребность в энергоресурсах повышена.

Лимфоидная ткань, так же как и печень, является органом-мишенью для глюкокортикоидов. Практически во всех популяциях клеток, участвующих в иммунных реакциях, идентифицированы рецепторы глюкокортикоидов. Большинство метаболических эффектов гормонов на лимфоидную ткань осуществляется за счет активации клеточного генома. Большие дозы глюкокортикоидов оказывают на лимфоидную ткань катаболический эффект: снижается транспорт глюкозы в клетку, угнетается синтез белков, происходит лизис клеток. Высвобождающиеся аминокислоты поступают в печень и вовлекаются в глюконеогенез. Гуморальный и клеточный иммунитет угнетается [Корнева Е. А., Шхунек Э. К. 1988]. Большие дозы глюкокортикоидов тормозят синтез ИЛ-1 [Snyder D. S., Unanue E. R. 1982] и ИЛ-2 [Lillehoj H., Shevach E. M. 1985], а также угнетают другие гуморальные факторы: ИФγ, колониестимулирующий фактор и фактор активации макрофагов [Kelso A., Munck A. 1984]. В физиологических концентрациях глюкокортикоиды спо-

способны стимулировать анаболические и ростовые процессы не только в печени, но и в лимфоидной ткани [Корнева Е. А., Шхинек Э. К. 1988]. Антигены различной природы являются стрессорами и вызывают активацию ГАКС, т. е. начальная фаза иммунного ответа развивается на фоне повышенного уровня гормонов. Слабые стрессорные воздействия, сопровождающиеся умеренно выраженным повышением уровня глюкокортикоидов в крови, приводят к стимуляции гуморального и клеточного иммунного ответов [Kronfol Z., House J. D. 1984].

Снижение интенсивности гуморального иммунного ответа при разных видах сильного стресса согласуется с данными об ингибирующем действии на иммунную систему высоких доз глюкокортикоидов. В то же время данные о введении физиологических доз глюкокортикоидов, а также результаты, полученные при действии умеренного стресса, свидетельствуют, что глюкокортикоиды оказывают стимулирующее действие на иммунитет, которое можно рассматривать как адаптивное [Филаретов А. А. и др. 1994].

Мышечная ткань содержит рецепторы, связывающие глюкокортикоиды. В реализации внутриклеточных эффектов глюкокортикоидов в скелетных мышцах прослеживаются те же основные этапы взаимодействия с клеткой, что и в других тканях [Saffran J. Ph. D. 1986]. При введении больших доз кортикостероидов развивается стероидная миопатия со снижением работоспособности мышц. Катаболический эффект глюкокортикоидов усиливается с повышением дозы гормона; при этом активно работающая мышца менее чувствительна к катаболическому действию кортикостероидов: катаболический эффект более всего выражен в скелетной мускулатуре, менее — в гладких мышцах, не проявляется вообще в сердечной и диафрагмальной мышцах [McPartland R. P. 1986]. В то же время при введении небольших доз глюкокортикоидов интактным животным усиливается синтез белков в мышцах и повышается их работоспособность; в условиях недостаточности продукции кортикостероидов имеет место угнетение синтеза белков в мышце, приводящее к развитию мышечной слабости и быстрой утомляемости. Работоспособность адrenaлэктомированных животных резко снижена, а введение им глюкокортикоидов нормализует обмен белков в мышце и повышает работоспособность [Филаретов А. А. и др. 1994].

В клетках миокарда содержатся рецепторы кортикостероидов. Под влиянием гормонов происходит увеличение активности некоторых трансаминаз и АТФаз. Адреналэктомия сопровождается снижением уровня гликогена в сердце, уменьшением активности АТФаз, нарушением транспорта ионов через мембрану клеток [McPartland R. P. 1986]. Таким образом, кортикостероиды вызывают увеличение синтетических процессов в сердечной мышце, усиливают работу кальциевых и натриевых насосов, повышают активность АТФаз. Происходит увеличение силы сокращений сердца, что важно при физических нагрузках и стрессе [Филаретов А. А. и др. 1994].

Головной мозг обладает способностью накапливать кортикостероиды. Большая часть вводимого кортикостерона обнаруживается в структурах лимбической системы: рецепторы кортикостероидов найдены в большинстве отделов ЦНС, спинном мозге, вегетативных ганглиях. В мозге обнаружены два основных типа рецепторов. Тип 1 сходен с минералокортикоидными рецепторами почки, тип 2 — с глюкокортикоидными рецепторами печени. Тип 1 подразделяется на два подтипа: истинно минералокортикоидные рецепторы и преимущественно связывающие кортикостерон. Минералокортикоидные рецепторы локализованы главным образом в циркумвентрикулярных органах и влияют на солевой аппетит. Кортикостероновые рецепторы сосредоточены в гиппокампе; они опосредуют тоническое влияние кортикостероидов на нервную систему. Глюкокортикоидные рецепторы (тип 2) широко распространены в тканях головного мозга, они активно связывают кроме естественных и синтетические глюкокортикоиды. Рецепторы типа 2 участвуют в регуляции ГАКС по механизму отрицательной обратной связи. Обнаружены в мозге и рецепторы 3-го типа (транскортиноподобные), комплекс которых с гормонами не способен транслоцироваться в ядро. Они осуществляют транспорт гормонов в клетки и обеспечивают защитную функцию, предохраняя геном от высоких доз гормонов [Филаретов А. А. и др. 1994].

В ткани мозга, как и в периферических тканях-мишенях, регуляция количества рецепторов осуществляется кортикостероидами: количество рецепторов после адреналэктомии возрастает, а после введения гормонов — снижается [Saffran J. Ph. D. 1986]. Снижение максимального связывания обнаружено также при стрессорных

воздействиях, повышающих уровень кортикостероидов в крови [Meaneу M. J. и др. 1985].

В эффектах кортикостероидов участвуют не только цитоплазматические, но и мембранные рецепторы нейронов, через которые опосредуется быстрое влияние кортикостероидов на электрофизиологические показатели [Talmi M. и др. 1992], освобождение и поглощение медиаторов [Roland C. K. и др. 1986].

В растущем организме кортикостероиды вызывают снижение синтеза ДНК, торможение пролиферации клеток и общего роста мозга. Главное действие кортикостероидных гормонов направлено на становление медиаторных систем в онтогенезе. Гормоны увеличивают синтез ключевых ферментов образования катехоламинов и серотонина, ускоряют созревание холинергических нейронов и даже определяют тип нейронов [Науменко Е. В. и др. 1990].

В ответ на введение кортикостероидов показано увеличение синтеза некоторых ферментов медиаторного, белкового и углеводного обмена в определенных структурах мозга [Емельянов Н. А., Герасимова И. А. 1990]. Обнаружена стимуляция гормонами синтеза специфических белков мозга (тубулина, актина, вазоактивного интестинального пептида и др.) и соответствующих мРНК [Schlatter L. K. и др. 1990].

Кортикостероиды тормозят синтез нейропептидов, связанных с регуляцией собственного уровня: ПОМК и его производных в гипофизе, КРФ и ВП в гипоталамусе. Снижение синтеза этих белков сопряжено со снижением концентрации соответствующих мРНК [Harbuz M. S., Lightman S. L. 1992] и является одним из механизмов осуществления отрицательной обратной связи [Филаретов А. А. и др. 1994].

Влияние кортикостероидов на энергетический обмен в головном мозге сводится к трем эффектам: 1) активации гликолиза; 2) изменению содержания макроэргических фосфатов; 3) обеспечению способности мозга использовать помимо глюкозы как основного субстрата окисления субстрата неуглеводного происхождения [Емельянов Н. А., Герасимова И. А. 1990].

Влияние кортикостероидов на медиаторы охватывает все стороны их метаболизма: созревание медиаторных систем в онтогенезе, скорость их синтеза путем влияния на ферменты, освобождение медиаторов в синаптическую щель и репоглощение, связывание

медиаторов с рецепторами [Biron D. и др. 1992; Mendelson S. D., McEwen S. 1992]. В целом кортикостероиды оказывают активизирующее влияние на обмен медиаторов.

Изменение метаболизма мозга под действием кортикостероидов определяет многочисленные эффекты этих гормонов на высшую нервную деятельность. Избыток или недостаток гормонов влияет на настроение человека, изменяет восприятие, узнавание, обучение, память [Seckl J. R., Fink G. 1992]. Изменение энергетического обмена может обеспечивать адаптационно-трофическое действие кортикостероидов на мозг. Влияние гормонов на медиаторный обмен, синтез некоторых ферментов и белков определяет специфичность гормонального действия на мозг при стрессе [Филаретов А. А. и др. 1994].

Рецепторы глюкокортикоидов присутствуют на эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах, эпителиальных клетках эккринных и апокринных желез, себоцитах, меланоцитах, иммунных клетках, фибробластах кожи, гладких миоцитах [Goldsmith L. A. 1991; Grando S. A. 1993; Serres M. и др. 1996]. Глюкокортикоиды способны вызывать атрофию кожи, задержку роста волос, оказывают противовоспалительное действие.

Рецепторы минералокортикоидов находятся на кератиноцитах эпидермиса и волосяных фолликулов, в потовых и сальных железах [Kenough S. и др. 1994]. В коже широко распространены и рецепторы половых стероидных гормонов широко распространены в коже. Андрогены и эстрогены влияют на рост волос, функции сальных желез, состояние иммунной функции кожи [Goldsmith L. A. 1991; Grando S. A. 1993; Jee S.-H. и др. 1994; Wilson C. M., McPhaul M. J. 1996; Tadokoro T. и др. 1997; Wallace M. L., Smoller B. R. 1998]. Андрогены и эстрогены также влияют на пролиферацию кератиноцитов, функции придатков кожи, заживление ран, регулируют пролиферацию меланоцитов [Jee S.-H. и др. 1994; Tadokoro T. и др. 1997].

Помимо этого, кожа обладает способностью самостоятельно синтезировать стероидные гормоны: в ней может происходить трансформация дегидроэпандростерона и его сульфата в активные андрогены и эстрогены [Slominski A., Wortsman J. 2000]; в коже происходит трансформация тестостерона в дегидротестостерон, в фибробластах и адипоцитах синтезируется фермент ароматаза, под

действием которого происходит превращение тестостерона в эстрадиол, в кератиноцитах 17- β -эстрадиол конвертируется в эстрон [Рукша Т. Г. и др. 2006]. В коже могут синтезироваться глюкокортикоиды [Slominski A. и др. 1996].

Предполагается, что стероидные гормоны кожи регулируют реакцию организма на ультрафиолетовое облучение. В связи с этим современными исследователями была определена экспрессия фермента цитохрома P450ssc в клетках кожи (нормальных кератиноцитах и меланоцитах, клетках плоскоклеточного рака и меланомы кожи). Фермент цитохром P450ssc синтезируется в митохондриях и катализирует реакцию превращения холестерина в прегненолон — предшественника стероидных гормонов. Цитохром P450ssc экспрессировался во всех исследуемых типах кожи, при этом отмечалось достоверное снижение его уровня в опухолевых клетках. Авторы этого исследования сделали вывод, что способностью к синтезу стероидных гормонов обладают как нормальные, так и малигнизированные кератиноциты и меланоциты, но на этапе злокачественной трансформации способность клеток кожи синтезировать стероидные гормоны снижается [Рукша Т. Г. и др. 2006].

Кортикостероиды активно используются в лечении многих дерматозов [Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л. 1998; Снегова Н. Ф. и др. 2002]. Противовоспалительный эффект кортикостероидов в коже, как и в других тканях, достигается при участии различных механизмов, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами глюкокортикоидов. Гормон-рецепторный комплекс, проникая в ядро клетки-мишени кожи (кератиноциты, фибробласты, лимфоциты), увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, которые ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы A₂ и тем самым уменьшают образование эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены) из фосфолипидов [Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л. 1998]. Кортикостероиды ингибируют выработку и/или высвобождение и других факторов воспаления (интерлейкинов 1, 2, 3 и 6, компонентов комплемента, гистамина, ФНО- α). Одновременно они тормозят иммунные процессы и задерживают пролиферацию фибробластов, клеток эпидермиса и синтез коллагена, что может приводить к атрофии кожи. Кортикостероиды снижают уровень растворимого и

нерастворимого коллагена и гликозаминогликановых фракций, воздействуя на кератиноциты и фибробласты [Короткий Н. Г., Таганов А. В. 2000; Короткий Н. Г. и др. 2001b].

Кортикостероиды подавляют выброс гистамина и других биологически активных веществ из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов, уменьшают число циркулирующих базофилов, подавляют рост лимфоидной и соединительной ткани, уменьшают число Т- и В-лимфоцитов и тучных клеток, снижают чувствительность эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетают антителообразование. Они снижают уровень гиалуроновой кислоты, стабилизируют наружную клеточную мембрану и мембраны органелл (особенно лизосом), уменьшая проницаемость капилляров. В отличие от цитостатиков, иммуносупрессивные свойства которых обусловлены только митостатическим эффектом, кортикостероиды действуют на разные этапы иммунной реакции: миграцию стволовых клеток костного мозга, миграцию В-лимфоцитов, взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. За счет торможения миграции клеток в очаг воспаления, подавления выброса медиаторов воспаления, торможения пролиферации клеток и синтеза белков в очаге воспаления реализуются два основных эффекта глюкокортикоидов: противовоспалительный (устранение отека и зуда, вазоконстрикция в месте применения) и антimitотический (торможение пролиферации кератиноцитов и фибробластов и синтеза коллагена) [Шимановский Н. Л. 2005].

2.5. Другие гормоны и биологически активные вещества

Рецепторы соматотропина находятся в эпидермисе, волосяных фолликулах, эккринных железах, фибробластах дермы, жировых клетках, шванновских и мышечных клетках [Oakes S. R. и др. 1992; Tavakkol A. и др. 1992]. Соматотропин может стимулировать дифференцировку и пролиферацию клеток. При этом он сам может синтезироваться в коже. Ген соматотропина выявлен в фибробластах [Palmeshofer A. и др. 1995]; к настоящему времени уже доказано, что соматотропин может продуцироваться и клетками иммунной системы [Slominski A., Wortsman J. 2000].

Рецепторы гормонов гипофиза пролактина, ЛГ и ХГ, также находятся в коже [Choy V. J. и др. 1995; Venencie P. Y. и др. 1999]. Пролактин влияет на рост волос. Регулирует функцию сальных желез, стимулирует пролиферацию кератиноцитов [Paus R. 1991], обладает иммуномодулирующими свойствами [Clevenger C. V. и др. 1998]. Фибробласты синтезируют и секретируют пептид, по иммунологическим свойствам и данным электрофореза идентичный пролактину гипофиза [Richards R. G., Hartman S. M. 1996]. Ранее пролактин был выявлен в потовых железах [Robertseon M. T. и др. 1989]. Ген пролактина обнаружен в эндотелиальных клетках [Clapp C. и др. 1998]. Пролактин синтезируется клетками иммунной системы [Clevenger C. V. и др. 1998].

Рецепторы витамина Д находятся на эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах [Reichrath J. и др. 1994; Kragballe K. и др. 1996; Ratnam A. V. и др. 1999; Feichrath J. и др. 1999; Malloy P. J. и др. 1999]. Витамин Д индуцирует дифференцировку кератиноцитов, но подавляет их пролиферацию [Kragballe K. и др. 1996; Ratnam A. V. и др. 1999]. Поэтому его аналоги используются в лечении псориаза [Kragballe K. и др. 1996]. Стимулирует рост волос [Reichrath J. и др. 1994].

В коже содержатся рецепторы Т3 [Goldsmith L. A. 1991; Grando S. A. 1993; Thiboutot D. M. 1995]. Этот гормон способствует дифференцировке клеток эпидермиса и повышает их чувствительность к факторам роста. Также регулирует функцию сальных, эккринных, апокринных желез, рост волос, продукцию протео- и глюкозаминогликанов фибробластами дермы. Кроме того, Т3 ингибирует меланогенез [Smith T. J., Kline E. L. 1988]. При гипертиреозидизме возможен генерализованный зуд, алопеция, витилиго. При гипотиреозидизме отмечаются сухость кожи, гиперкератоз, алопеция, диффузная микседема [Thiboutot D. M. 1995]. В кератиноцитах может происходить трансформация Т4 в более активный Т3 [Kaplan M. M. и др. 1988].

Рецепторы паратгормона находятся на фибробластах дермы; их активация ведет к продукции цАМФ, цитокинов и фактора роста кератиноцитов. Паратиреоидный гормон непосредственно стимулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и образование волосяных фолликулов; влияет на функциональную актив-

ность клеток эпидермиса, стимулирует выработку кератогиалина, способствует заживлению ран [Hanafin N. M. и др. 1995; Philbrick W. M. и др. 1996; Blomme E. A. G. 1998].

Протеин, ассоциированный с паратгормоном, наиболее распространен в эмбриональных тканях [Philbrick W. M. и др. 1996] и присутствует также в кератиноцитах [Sharpe G. R. и др. 1998]. Этот протеин наиболее широко распространен в зернистом слое эпидермиса, в волосяных фолликулах, концентрация его значительно ниже в базальных кератиноцитах и меланоцитах [Atillasoy E. J. и др. 1991; Philbrick W. M. и др. 1996]. Он также может встречаться в карциномах кожи [Orloff J. J. и др. 1992], в метастазирующей меланоме [Yeung S. C. J. и др. 1998; Kageshita T. и др. 1999]. Продуцируется грануляционной тканью в процессе заживления ран [Blomme E. A. G. и др. 1999], а также сквамозно-клеточной карциномой [Crespo M. и др. 1999].

На кератиноцитах имеются пуринорецепторы, которые, активируясь аденозином или аденином, стимулируют соответственно продукцию цАМФ или ИФЗ [Pillai S., Bikle D. D. 1992]. Их активация ведет к ингибированию пролиферации кератиноцитов [Cook P. и др. 1995].

2.6. Вегетативная нервная система

В предыдущих разделах нами были подробно представлены данные об участии основных медиаторов вегетативной нервной системы (катехоламины, ацетилхолин) в регуляции функций кожи и развитии кожных болезней. Здесь мы отметим лишь наиболее общие закономерности в функционировании вегетативной нервной системы при заболеваниях кожи.

Нами выделены пять таких закономерностей [Павлова О. В. 2004b]:

- 1) тесная связь таких нарушений с изменениями эмоционального состояния, присутствующая даже в тех случаях, когда эмоциональные расстройства не выражены явно (помнить о такой связи в подобных случаях особенно важно, поскольку висцеро-вегетативные изменения могут скрывать, маскировать собою отрицательную эмоцию);

- 2) в большей или меньшей степени выраженная стереотипность висцеро-вегетативных расстройств, их тенденция к протеканию по определенному руслу, по одному и тому же сценарию;
- 3) тенденция висцеро-вегетативных расстройств к хронификации, т. е. к сохранению в течение длительного времени, пусть даже в латентном состоянии, в виде «приобретенной предрасположенности» [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986];
- 4) возможность их развития в результате воздействия неспецифического раздражителя даже самой небольшой силы;
- 5) зависимость вегетативных нарушений от степени осознаваемого либо неосознанного контролирования личностью своих эмоций (что особенно хорошо проявляется на примере больных из разных возрастных групп).

Обоснование этих закономерностей будет предложено читателю в главе 5.

По данным В. Д. Елькина, синдром вегетативной дистонии выявляется у 85,5 % больных хроническими дерматозами (экземой, псориазом, нейродермитом). При этом отмечается усиление влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, сопровождающееся на психологическом уровне повышением личностной тревожности. Данных по отдельным заболеваниям автор не представил [Елькин В. Д. 2001]. В другой своей публикации этот же исследователь сообщает о положительном влиянии активного двигательного режима на вегетативные функции кожи (электросопротивление, электропроницаемость и нейтрализующую способность) при хронических дерматозах [Елькин В. Д. 2003].

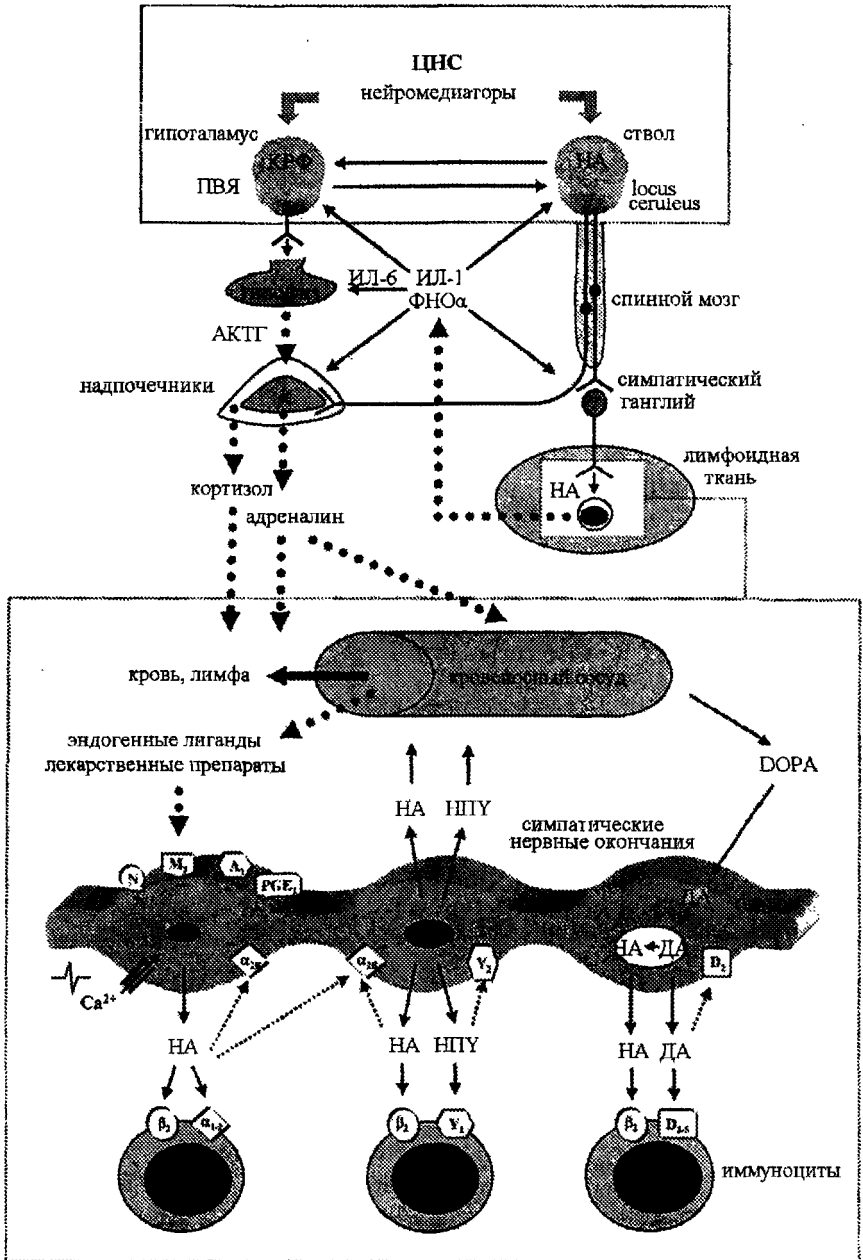
Недавно были опубликованы интересные данные о состоянии вегетативной нервной системы при гнездной алопеции. Исходный вегетативный тонус (определяемый при помощи кардиоинтервалографии) характеризовался преобладанием парасимпатического звена при всех формах заболевания. Однако при определении вегетативной реактивности (путем клиноортостатической пробы), как правило, отмечался симпатикотонический или гиперсимпатикотонический тип реагирования [Короткий Н. Г. и др. 2003].

Заслуживают внимания данные о повышении трансэпидермальной потери влаги при атопическом дерматите, связанном, по

мнению исследователей, с несостоятельностью липидной фазы межкорнеоцитарного цементирующего вещества [Бутов Ю. С. и др. 2000b]. Отметим, однако, возможность того, что повышение трансэпидермальной потери влаги может быть одним из проявлений эмоциональных нарушений, в частности — повышенной тревожности, столь характерной для больных атопическим дерматитом.

При атопическом дерматите наблюдаются повышенная активность α -адренорецепторов и холинорецепторов на фоне угнетения активности β -адренорецепторов [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]. По данным А. С. Боткиной, обострение атопического дерматита у детей сопровождается выраженной ваготонией (недостаточность симпатического и повышение парасимпатического влияния); при этом преобладает вегетативная реактивность по гиперсимпатикотоническому типу. На основании данных о состоянии вегетативного гомеостаза и динамики липидного обмена автор пришла к заключению, что в патогенезе атопического дерматита существенную роль играет хроническая стрессовая реакция с последовательной сменой эрготропной и трофотропной стадий [Боткина А. С. 2003]. При псориазе возможны вегетативные нарушения с несбалансированной гиперсекрецией адреналина, с гиперсекрецией адреналина и норадреналина в равных пропорциях либо с несбалансированной гипосекрецией катехоламинов [Шинаев Н. Н. и др. 2000].

Появляются новые данные о взаимовлиянии вегетативной и иммунной систем [Шинаев Н. Н. и др. 2000]. Основную роль в обеспечении таких взаимосвязей, как уже отмечалось, играют различные информационные субстанции — нейропептиды, гормоны, медиаторы. Их действие было подробно рассмотрено выше. Эти субстанции обеспечивают интеграцию органов и систем, не имеющих непосредственных морфологических связей, поддерживая то или иное функциональное состояние. Таким образом, современная наука находит все больше конкретных подтверждений общей интеграции процессов и явлений, протекающих в организме как в норме, так и в условиях патологии. Следующий рисунок демонстрирует основные пути, по которым осуществляется нейро-иммунное взаимодействие, и участие в этом взаимодействии симпатического отдела вегетативной нервной системы.



◀ **Рис. 2.** Участие симпатического отдела вегетативной нервной системы в нейро-иммунных взаимодействиях (приводится по статье: [Elenkov I. J. и др. 2000]). ПВЯ — паравентрикулярное ядро гипоталамуса, НА — норадреналин, ДА — дофамин, КРФ — кортикотропин-рилизинг фактор, ИЛ — интерлейкины, ФНО α — фактор некроза опухоли α , АКТГ — адренкортикотропный гормон, НПУ — нейропептид Y

2.7. Иммунная система. Цитокины

2.7.1. Общие сведения

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]. Выделены несколько групп цитокинов в зависимости от направленности их действия. Выделение этих групп условно, поскольку действие цитокинов может быть разнонаправленным. Назовем эти группы:

- 1) цитокины, опосредующие естественный иммунитет: интерфероны, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и др.;
- 2) цитокины, регулирующие рост, активацию и дифференцировку лимфоцитов: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-10, ИЛ-16, ТФР β ;
- 3) цитокины, которые активируют клетки воспалительного инфильтрата — γ -ИФ, ФНО α , ФНО β , ИЛ-8;
- 4) цитокины, стимулирующие гемопоэз посредством воздействия на клетки-предшественники — различные колониестимулирующие факторы;
- 5) цитокины, регулирующие рост резидентных клеток: ЭФР, ФРФ, ТФР, ИЛ-1 и др.;
- 6) цитокины, связанные с внеклеточным матриксом, а также мембраноассоциированные цитокины, которые стимулируют ангиогенез (ФРФ, ТФР β).

Интерлейкины являются многофункциональными неспецифическими медиаторами, синтезируемыми кератиноцитами и лимфоцитами после повреждения некоторых клеток, в том числе и кера-

тиноцитов [Пальцев М. А. 1997]. ИЛ-1 опосредует такие реакции, как лихорадка, нейтрофилез, синтез протеинов, увеличение содержания инсулина, глюкагона, гормона роста, пролактина, АКГТ, тиреотропного гормона и вазопрессина. ИЛ-6 способствует росту кроветворных клеток, пролиферации Т-клеток и дифференциации В-клеток [Филаретов А. А. и др. 1994].

Интерфероны — группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе реакции на чужеродный агент. В отличие от других активных соединений, направленных против чужих белков, интерфероны «запрещают» функционировать в организме чужеродным нуклеиновым кислотам, одновременно предотвращая повреждение генетического аппарата организма при различных разрушающих воздействиях. Иммуномодулирующие эффекты ИФ включают: индукцию и стимуляцию экспрессии молекул классов I и II главного комплекса гистосовместимости, стимуляцию макрофагов, модуляцию антителообразования, оппозитные воздействия на клеточно-опосредованные реакции, в частности на Т-супрессоры. Эффектами ИФ являются также контроль роста и дифференцировки клеток (антитуморогенный эффект), активация моноцитов, лимфоцитов, модуляция продукции лимфокинов и экспрессия поверхностных клеточных рецепторов, регуляция гуморального и клеточного иммунного ответа [Ершов Ф. И. 1996; Ершов Ф. И. 2002].

Факторы роста (ЭФР, ФРФ, ТФТ, ФРТ и др.) контролируют рост клеток, а также образование матричных белков, модулируют изменения клеточной поверхности.

Существует более общая классификация, в которой 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 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, переключение с одного типа реакций на другой. Более подробно эти проблемы будут рассматриваться нами при анализе иммунных нарушений при конкретных дерматозах. Следующий рисунок (см. рис. 3 на с. 96) демонстрирует роль Th1- и Th2-реакций в регуляции иммунного ответа.

В последние годы исследователи получают все больше сведений о вовлеченности иммунной системы в патогенез целого ряда дерматозов [Адаскевич В. П., Зыкова О. С. 1998; Маркушева Л. И. и др. 1998; Евстафьев В. В., Шейнкман В. Л. 2000; Шинаев Н. Н. и др. 2000; Кунгуров Н. В. и др. 2002; Курдина М. И. и др. 2002; Дегтяр Ю. С., Добродеева Л. К. 2001; Новиков А. И. и др. 2003; Кениксфест Ю. В. и др. 2004]. Мы рассмотрим основные иммунные нарушения при распространенных дерматозах — атопическом дерматите, псориазе и экземе.

2.7.2. Иммунные нарушения при атопическом дерматите

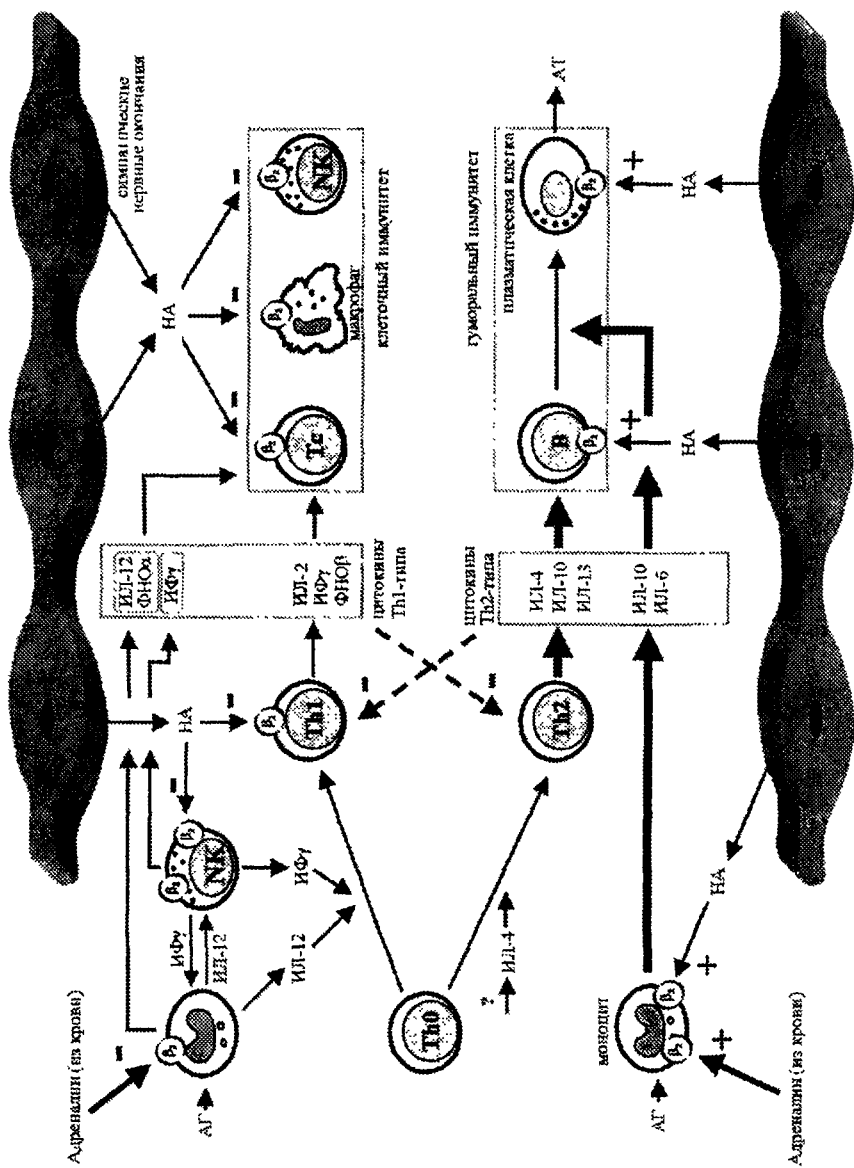
При атопическом дерматите отмечается нарушение регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов [Попова И. С. и др. 2002]. Важным звеном в патогенезе этого заболевания является сдвиг соотношения Th1/Th2-цитокинового профиля в сторону Th2, сопровождающийся повышенной секрецией IgE. Однако доказано и участие реакций Th1-типа в патогенезе атопического дерматита (в поздней фазе) [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]. Отмечается также роль эозинофилии [Адаскевич В. П., Зыкова О. С. 1998], активности АТФаз и процессов свободнорадикального окисления [Исаков С. А. 2002], функционального состояния нейтрофилов и активности опсонфагоцитарной системы [Самсонов В. А. и др. 1999]. Выявлено также снижение реакции бласттрансформации лимфоцитов на растительные и некоторые бактериальные антигены, снижение хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, уменьшение субпопуляции Т-супрессоров и снижение активности натуральных киллеров [Федоров С. М. и др. 2001].

Основные закономерности функционирования иммунной системы при атопическом дерматите, как уже отмечено, связаны с

Рис. 3. Роль Th1- и Th2-реакций в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. (приводится по статье: [Elenkov I. J. и др. 2000]). АГ — антиген, АТ — антитело, ИЛ — интерлейкины, ИФγ — γ-интерферон, НА — норадреналин, ФНО — факторы некроза опухоли

дифференцировкой Т-хелперов: антигенная стимуляция Th0-клеток ведет к их дифференцировке в основном в сторону Th2, инициирующей 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. Т-лимфоциты формируют основной состав воспалительного инфильтрата в дерме при атопическом дерматите. 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].

Следует, однако, отметить, что иммунные нарушения при атопическом дерматите неоднородны. Многими авторами выделяется подгруппа больных (до 10–40 %) с клиническими проявлениями атопического дерматита, но без повышения уровня сывороточных IgE и сведений о других атопических заболеваниях в анамнезе [Кочергин Н. Г. 2004]. Этот тип атопического дерматита называют эндогенным или IgE-неассоциированным, в противоположность экзогенному или IgE-ассоциированному. Возможное развитие атопического дерматита как в связи с атопией и высоким 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]. Иммунопатологические процессы при атопическом дерматите подробно проанализированы в ряде работ [Кочергин Н. Г. 2001; Сергеев Ю. В. (ред) 2002; Матушевская Е. В., Смирцевская Е. В. 2004]. Показано, что конкретные клинические проявления атопического дерматита имеют корреляционную связь с параметрами иммунной системы, специфическими для разных типов течения атопического дерматита; при этом наиболее сильная зависимость свойственна детям из младшей возрастной группы [Кениксфест Ю. В. и др. 2004].



На основании собственных исследований и сопоставления их с результатами исследований других авторов можно выделить основные функции цитокинов, принимающих наиболее важное участие в развитии атопического дерматита.

Сначала приведем схематическое изображение иммунных процессов при атопическом дерматите (см. рис. 4).

При атопическом дерматите происходит каскад нарушений в сети цитокинов. Наибольшую роль в патогенезе атопии играют ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10, ИФ α и ИФ γ , регулирующие дифференцировку Th0-клеток по пути Th1 или Th2. Присутствие ИФ γ , ИЛ-12 и отсутствие ИЛ-4 способствует образованию Th2-лимфоцитов, а присутствие ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10 и отсутствие ИФ γ — образованию Th2-лимфоцитов. Важное значение имеет *селективность пути дифференцировки* Th0-клеток, с одной стороны, и *возможность переключения* Th1 \leftrightarrow Th2 — с другой (роль этих факторов в патогенезе атопического дерматита при сопутствующих психических расстройствах будет рассмотрена ниже).

Преобладание реакций Th2-типа при атопическом дерматите сопровождается повышением уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и общего IgE и снижением уровня ИФ γ . Соотношением уровня ИЛ-4 и ИЛ-5 в основном определяется характер воспаления в коже. Островоспалительные изменения характеризуются повышением продукции ИЛ-4, а хроническое воспаление — увеличением синтеза ИЛ-5.

Основные эффекты ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 при атопическом дерматите представлены на следующих схемах.

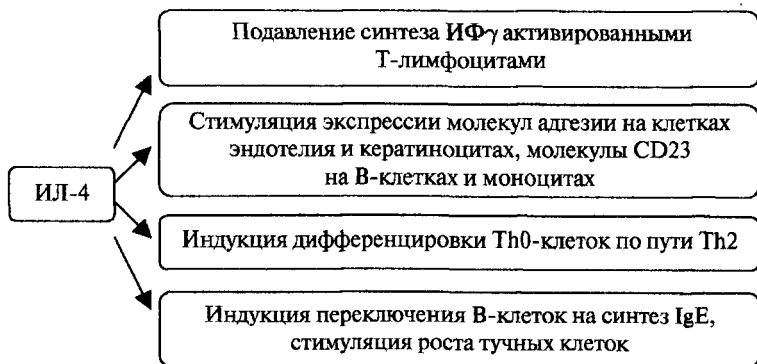


Рис. 5. Основные эффекты ИЛ-4 при атопическом дерматите

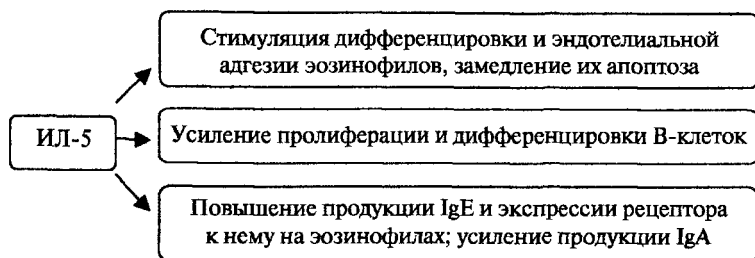


Рис. 6. Основные эффекты ИЛ-5 при atopическом дерматите

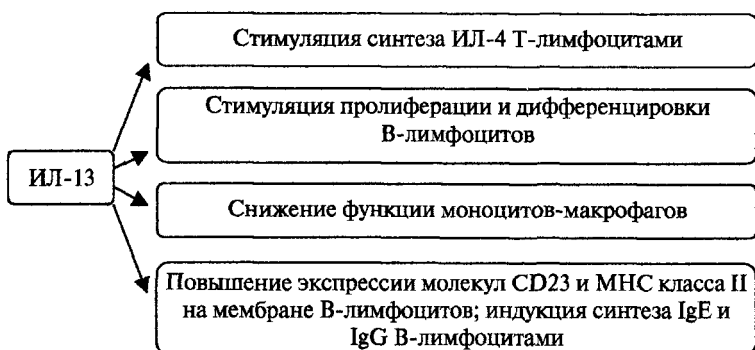


Рис. 7. Основные эффекты ИЛ-13 при atopическом дерматите

2.7.3. Иммунные нарушения при псориазе

Признаки выраженных иммунных нарушений находят и при псориазе [Asadullah K. и др. 2001; Суханова Н. М. 2003]. Показана связь псориазического процесса с рядом иммунологических изменений — увеличением количества Т-лимфоцитов (особенно в пораженных участках кожи) [Вавилов А. М. и др. 2000; Новиков А. И. и др. 2003], обнаружением циркулирующих иммунных комплексов [Кунгуров Н. В. и др. 2002], содержанием в крови IgA [Перехрестенко А. П. 2000], дисрегуляцией процесса кератинизации с повышением уровня активационно-пролиферативных маркеров [Суханова Н. М. 2003], повышением уровня фибронектина в плазме крови [Архипенкова А. А. и др. 2004]. Уровень циркулирующих иммунных комплексов при распространенном псориазе

у больных с клиническими признаками иммунодефицитного состояния достоверно выше, чем у лиц из группы контроля и у больных без признаков иммунодефицита [Кунгуров Н. В. и др. 2002]. По другим данным, присутствие в крови циркулирующих иммунных комплексов является благоприятным прогностическим фактором, т. к. отражает процесс саногенеза [Евстафьев В. В., Шейнкман В. Л. 2000]. Более чем у 1/3 больных распространенным псориазом выявляются антитела к фибробластам кожи, причем их количество зависит от тяжести процесса; при витилиго, экземе, очаговой алопеции эти антитела практически не выявляются [Маркушева Л. И. и др. 1998].

В патогенез псориаза вовлечено и нарушение интерферогенеза: угнетение ИФ γ -продуцирующей способности лейкоцитов отмечается в 90 % случаев, а выраженный дефицит продукции ИФ α — у половины больных (52,4 %); в ряде случаев (43 %) угнетение продукции ИФ α и ИФ γ сочетается с повышением уровня сывороточного интерферона до 16–32 Ед/мл [Соколов Г. Н., Соколовский Е. В. 2002]. В другом исследовании при псориазе отмечено повышение уровня сывороточного интерферона до $12,7 \pm 1,5$ Ед/мл, снижение уровня ИФ α до $16,2 \pm 1,7$ Ед/мл и ИФ γ до $5,5 \pm 0,8$ Ед/мл [Аляви С. Ф., Рахматов А. Б. 2003а]. Есть сведения о соотношении концентрации ИЛ-4 и ИФ γ в коже и сыворотке крови у больных распространенным псориазом. Отмечено достоверное различие содержания ИЛ-4 в пораженной коже и в сыворотке крови (в коже концентрация оказалась в 1,3 раза выше). Концентрация ИФ γ оказалась в 4,8 раз выше в сыворотке крови, чем в коже. По подсчетам, соотношение ИФ γ /ИЛ-4 в пораженной коже составляет 34/1, а в сыворотке крови — 6/1 [Гольцова Е. Н. и др. 2003].

Основные иммунные процессы в коже, протекающие при псориазе, представлены на схеме (см. рис. 8).

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 E-селектина клетками эндотелия сосудов. На Т-лимфоцитах при псориазе повышена экспрессия кожного лимфоцитарного антигена (CLA) и молекулы LFA-1 (leucocyte-function-associated antigen).



Рис. 8. Обобщенная схема иммунопатогенеза псориаза

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 E-селектина, расположенные на эндотелиальных клетках. Экспрессия молекул межклеточной адгезии на лимфоцитах, кератиноцитах и некоторых других клетках существенно повышена [Клеменова И. А. 2006].

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 псориатических 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 активацию 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, ФНО α , ИФ γ), что вызывает гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов. Кератиноциты, в свою очередь, выделяют цитокины, поддерживающие активированное состояние Т-клеток [Kormeilt T. и др. 2004].

Основные эффекты цитокинов, играющих наиболее важную роль в патогенезе псориаза, представлены на следующих схемах (см. рис. 9–13).

Напомним, что ФНО α является ключевым цитокином псориаза, ответственным не только за местные, но и за системные проявления

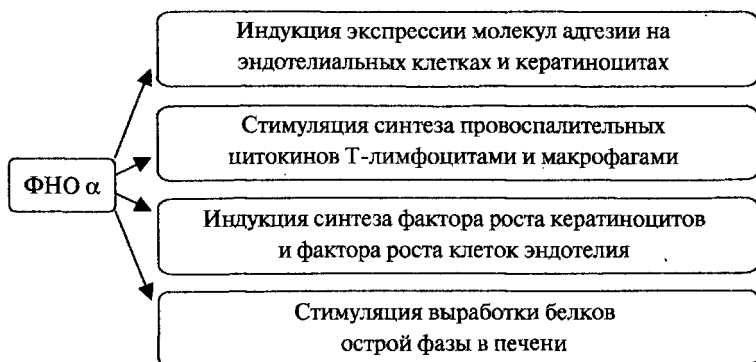


Рис. 9. Основные эффекты ФНО α при псориазе

болезни (включая характерные для больных псориазом изменения психического статуса) [Oh C. и др. 2000]. Этот факт оправдывает использование в лечении псориаза препаратов, ингибирующих синтез или функциональную активность ФНО α (к таким препаратам относится и применяемый нами иммуномодулятор галавит).

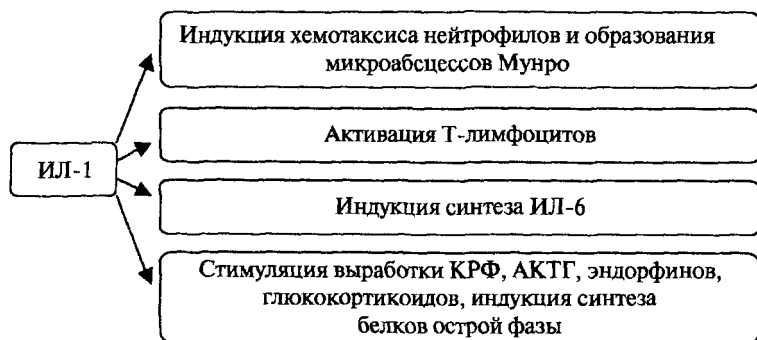


Рис. 10. Основные эффекты ИЛ-1 при псориазе

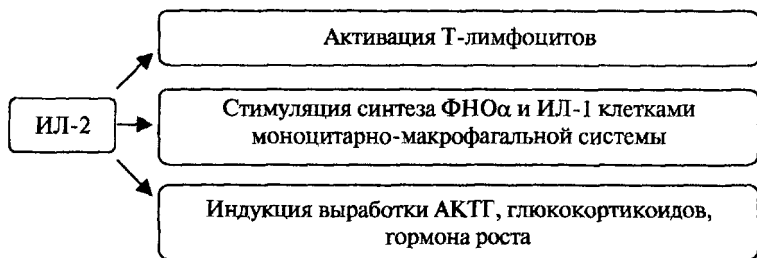


Рис. 11. Основные эффекты ИЛ-2 при псориазе

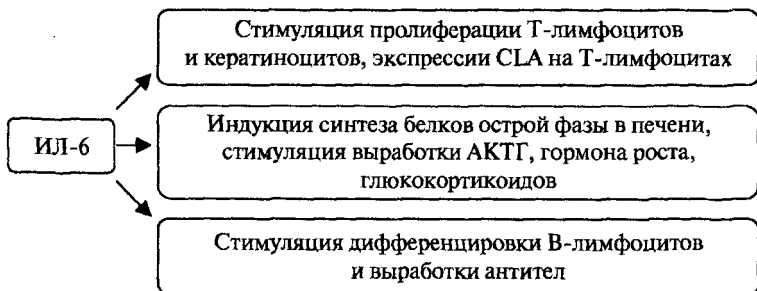


Рис. 12. Основные эффекты ИЛ-6 при псориазе

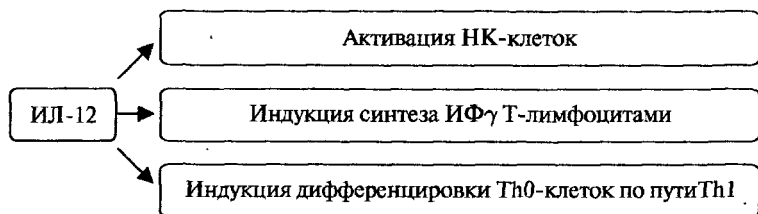


Рис. 13. Основные эффекты ИЛ-12 при псориазе

Как видно из приведенных схем, в развитии псориаза участвуют не только клеточные, но и гуморальные иммунные механизмы (основным фактором, стимулирующим дифференцировку В-клеток и синтез антител при псориазе, является ИЛ-6). Изменения гуморального иммунитета при псориазе в основном связаны с содержанием IgG и IgA. Характер и длительность воспалительного процесса в коже при псориазе зависит, с одной стороны, от количества активированных CD4⁺ лимфоцитов, способных поддерживать псориатический процесс, а с другой стороны — от количества CD8⁺ лимфоцитов, которые на поздних этапах развития реакции гиперчувствительности замедленного типа могут способствовать ограничению иммунного ответа [Катунина О. Р. 2005b].

2.7.4. Иммунные нарушения при экземе

Значительные нарушения иммунного статуса выявлены у больных экземой. Они выражаются преимущественно в качественной и количественной недостаточности Т-клеточного звена иммунитета [Дегтяр Ю. С., Добродеева Л. К. 2001]; отмечено и наличие иммунодефицита по гуморальному и фагоцитарному звеньям [Мазурин Н. Л. и др. 1996], что способствует формированию очагов хронической инфекции, дисбактериоза кишечника и персистенции на коже (преимущественно в очагах) патогенных микроорганизмов [Никулин Н. К. и др. 2000].

По последним данным, при экземе у больных с сопутствующими психическими и поведенческими расстройствами наблюдаются: повышение общего количества лейкоцитов, увеличение абсолютного количества нейтрофилов, снижение абсолютного фагоцитарного показателя, снижение фагоцитарного числа, достоверное

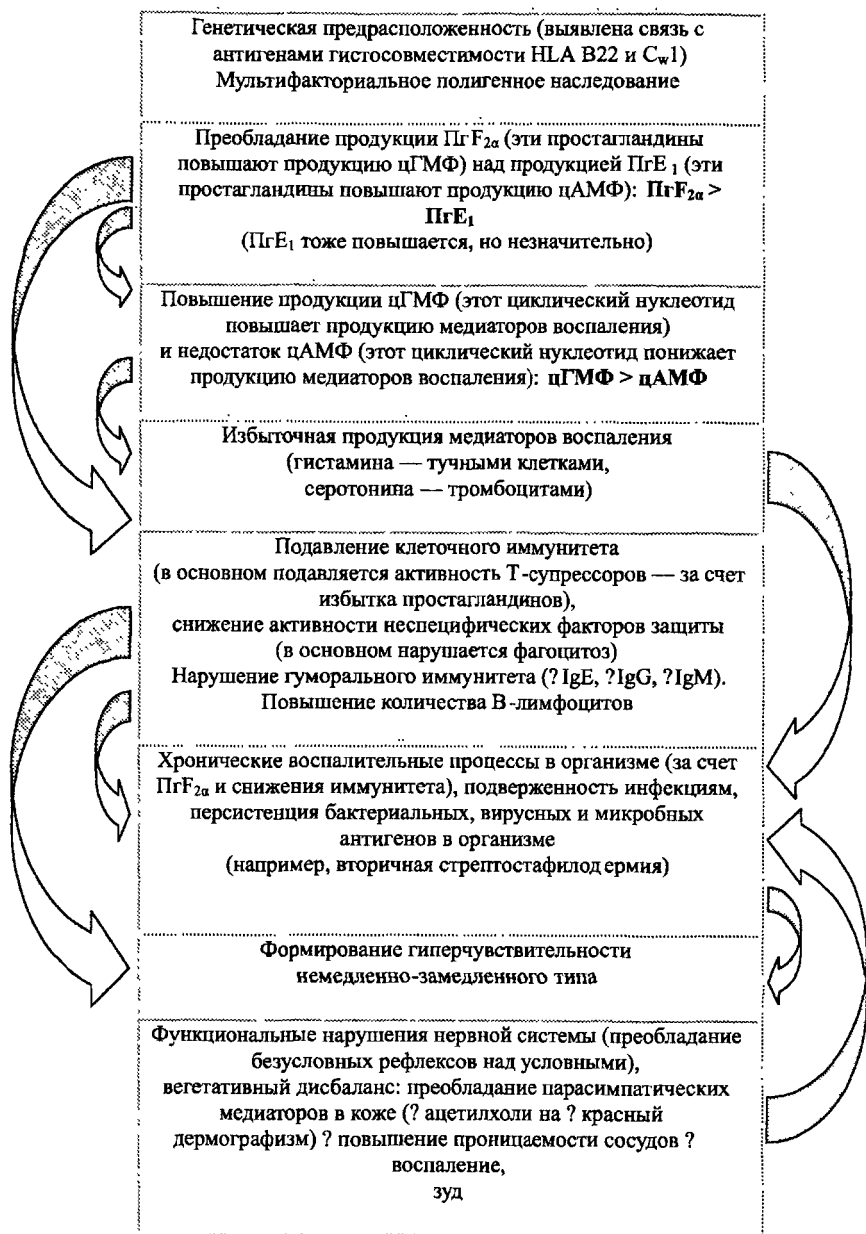


Рис. 14. Схема патогенеза экземы
(отмечены только основные процессы и связи)

повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение комплементарной активности сыворотки крови [Юсупова Л. А., Хафизьянова Р. Х. 2005]; достоверное повышение уровня ФНО α в периферической крови [Юсупова Л. А., Хафизьянова Р. Х. 2006a].

Руководствуясь исследованиями других авторов [Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. (ред) 1999], а также собственными данными [Павлова О. В. 2004b; Павлова О. В. и соавт. 2006], мы можем предложить обобщенную схему патогенеза экземы (см. рис. 14).

2.8. Заключение

В этой главе рассмотрена роль интегративных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной) в развитии кожных болезней. При этом мы руководствовались современными представлениями об информационных субстанциях и вызываемых ими эффектах в различных органах и тканях. Поскольку при кожных болезнях изменяется функциональная активность многих веществ, регулирующих разнообразные процессы в организме, можно констатировать, что в патогенез кожной болезни обычно вовлекается организм в целом. Наличие тесных взаимосвязей между иммунной и нейрогуморальной системами указывает на невозможность однозначного толкования расстройств, наблюдаемых при хронических дерматозах, как основывающихся исключительно на иммунных либо нейрогуморальных механизмах. Выше мы уже отмечали, что энкефалины и эндорфины, вазопрессин и окситоцин, кортикотропин-рилизинг фактор, кортикостероиды и другие биологически активные вещества влияют на деятельность иммунной системы. В свою очередь, иммунная система с помощью интерлейкинов и других цитокинов может влиять на выработку нейропептидов и других информационных субстанций, воздействуя тем самым на состояние нервной системы. В данной главе мы делали акцент на функциях тех или иных субстанций, не останавливаясь подробно на вопросах взаимодействия между ними. Рассмотрение этого взаимодействия будет предпринято нами в главе 4. Это, в свою очередь, позволит описать основные закономерности функционирования организма при тех или иных кожных болезнях на межсистемном и надсистемном уровнях (глава 5).

Особенности клинических проявлений и течения атопического дерматита и псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности

3.1. Введение

Предметом практического исследования мы избрали два хронических дерматоза, вопросы изучения которых в настоящее время признаются наиболее актуальными: атопический дерматит и псориаз. Как уже отмечалось в предыдущих главах работы, в развитии этих заболеваний играют роль разные факторы, иерархию которых крайне трудно выстроить, вследствие чего эти болезни признаются мультифакториальными. Особое значение в их этиологии и патогенезе отводится генетическим, аллергическим, иммунным, нейрогуморальным и, наконец, психологическим факторам.

Патогенез атопического дерматита, по мнению современных исследователей, в первую очередь связан с иммунными нарушениями, среди которых наибольшее значение отводится нарушению регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]. Описаны три генетически детерминированных механизма развития атопического дерматита: повышенное переключение В-клеток на синтез IgE, повышенная продукция ИЛ-13 с одновременным повышенным ответом на цитокины, повышенный ответ на ИЛ-4 без гиперпродукции IgE [Свирищевская Е. В. и др. 2003]. Отмечается роль функционального состояния нейтрофилов и активно-

сти опсонфагоцитарной системы [Самсонов В. А. и др. 1999]; пищевой аллергии [Короткий Н. Г. и др. 2000], сенсибилизации к другим аллергенам, включая клеща домашней пыли [Hoare C. и др. 2000].

Из других факторов называют оксидативный стресс [Исаков С. А. 2002], разбалансировку медиаторных систем вследствие патологической эндотоксинемии [Шамов Б. А., Шамова А. Г. 2002], вегетативные нарушения [Полещук В. Л., Монахов К. И. 2003], расстройства органов пищеварения [Короткий Н. Г. и др. 2000; Хамаганова И. В. и др. 2004] и, наконец, нервно-психические факторы [Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003а; Филиппов Н. Е. и др. 2004].

Патогенез псориаза связывают с иммунными механизмами [Asadullah K. и др. 2001; Суханова Н. М. 2003]. Основу псориаза, по последним данным, составляет миграция Т-лимфоцитов (преимущественно Т-хелперов) в кожу [Вавилов А. М. и др. 2000; Новиков А. И. и др. 2003], что приводит к их значительному дефициту в периферической крови [Корсунская И. М., Резникова М. М. 2004].

Из других факторов отмечают общую недостаточность функциональных систем организма [Шинаев Н. Н. и др. 2000], гастроинтестинопатию [Короткий Н. Г., Песляк М. Ю. 2005], повышение активности свободнорадикального окисления [Исаков С. А. и др. 2004а; Суколина О. Г., Баткаев Э. А. 2006], вегетативные расстройства [Шинаев Н. Н. и др. 2000], психические расстройства [Айзятупов Р. Ф., Юхименко В. В. 2001; Керимов С. Г. и др. 2003].

Как видно из приведенных данных, изучение патогенеза атопического дерматита и псориаза не идет в каком-то одном узком направлении. Напротив, современные исследователи осознают необходимость исследования патогенеза хронических дерматозов как болезней, затрагивающих интегративные системы организма. Уже давно известно о влиянии эмоциональных реакций на состояние иммунной, эндокринной, нервной систем [Morley J. E. и др. 1989; Khansari D. N. и др. 1990; Harbuz M. S., Lightman S. L. 1992; Panconesi E., Hautmann G. 1996; Luger T. A. и др. 1998; Plotnikoff N. P. и др. 1999; Slominski A. и др. 1999; Elenkov I. J., Chrousos G. P. 2002; Steinhoff M. и др. 2003; Elenkov I. J. 2004]. Отмечалась и патогенетическая близость приступов тревоги (и других пароксизмальных расстройств) и проявлений атопии [Исаев Д. Н., Калашиников Б. С. 1989]. Однако вопросы патогенеза атопического дерма-

тита и псориаза остаются важной медицинской проблемой, и даже роль психогенных факторов в развитии этих болезней по-прежнему вызывает дискуссии.

В связи с этим целесообразно проведение комплексного обследования больных атопическим дерматитом и псориазом, направленного не только на выяснение наличия у таких больных психических расстройств, но и на *выяснение того, как ведет себя дерматоз в условиях той или иной психической болезни*. Учитывая сказанное, мы решили включить в исследование отдельную группу больных, которые помимо хронического дерматоза страдают шизотипическим расстройством личности (ШРЛ).

Следует сказать, что ШРЛ в современных классификациях (МКБ-10, DSM-IV) вынесено за предел шизофрении; в DSM-IV оно рассматривается в рубрике «Расстройства личности», т. е. фактически приравнено к психопатиям [Каплан Г., Сэдок Б. 1998]. В его течении, как и в течении многих других психических болезней (включая психопатии), выявляются периоды обострений и ремиссий (или компенсации и декомпенсации), но отсутствуют приступы с психогической симптоматикой. Оно является относительно легким с точки зрения наблюдения за больными и их лечения, но вместе с тем оказывает характерное влияние на состояние интегративных систем организма, включая иммунную. Именно поэтому представляет особый интерес изучение влияния ШРЛ на течение и клинические проявления атопического дерматита и псориаза. Выбор этого расстройства обусловливается также и его высокой распространенностью, составляющей 3 % (в расчете на общую популяцию) [Каплан Г., Сэдок Б. 1998], по другим данным — от 0,4 до 5,1 % [Смулевич А. Б. 2002].

Кроме того, известно о более высокой встречаемости некоторых хронических дерматозов (например, псориаза) у лиц, страдающих психическими расстройствами (такими, как ШРЛ), по сравнению с психически здоровыми лицами [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. Известно, однако, и о близости таких кожных болезней, как атопический дерматит, к пароксизмальным расстройствам, что может, в свою очередь, указывать на их частичный антагонизм с ШРЛ [Исаев Д. Н., Калашников Б. С. 1989]. Основа такой близости или такого антагонизма до сих пор изучена мало.

Изучение психо-нейро-иммунных взаимодействий у больных атопическим дерматитом и псориазом не должно ограничиваться сравнительным изучением характеристик пациентов с каким-либо одним психическим расстройством и без него. Поэтому, отнеся больных ШРЛ в отдельную группу, у всех больных атопическим дерматитом и псориазом целесообразно оценивать наличие и других психических нарушений — таких, как тревога и депрессия, для которых в литературе описаны характерные иммунологические нарушения [Kronfol Z., Remick D. G. 2000; Capuron L. и др. 2003; Capuron L. и др. 2004].

Сравнив клинические проявления и течение дерматоза у лиц без ШРЛ и у больных с сопутствующим ШРЛ, а также оценив наличие и выраженность других психических расстройств у больных изучаемыми дерматозами, можно существенно углубить и уточнить имеющиеся данные об этиологии и патогенезе атопического дерматита и псориаза, выяснить, какую роль в их развитии дерматозов играют интегративные системы организма, а также расширить современные представления о психо-нейро-иммунных взаимодействиях и о роли иммунной системы в развитии психических расстройств. Тем самым, решение частной задачи, относящейся к области дерматологии, может оказаться полезным и для других областей медицины.

Нами обследовались больные обоюго пола в возрасте от 18 до 55 лет, наблюдающиеся в кожно-венерологических диспансерах г. Москвы с диагнозами «атопический дерматит» и «распространенный вульгарный псориаз». Всего было обследовано 260 больных (155 мужчин, 105 женщин), страдающих атопическим дерматитом ($n = 153$) или вульгарным псориазом ($n = 107$). Из этих больных у 118 помимо хронического дерматоза имелся диагноз «шизотипическое расстройство личности», поставленный врачом-психиатром; у остальных 142 больных атопическим дерматитом или вульгарным псориазом могли отмечаться те или иные психические расстройства (такие, как тревога и депрессия), но признаки ШРЛ не выявлялись.

Все набранные больные были разделены на четыре группы: 1) страдающие атопическим дерматитом без ШРЛ (99); 2) страдающие атопическим дерматитом и ШРЛ (54); 3) страдающие вульгарным псориазом без ШРЛ (43); 4) страдающие вульгарным псориазом

зом и ШРЛ (64). Такое распределение больных лишь частично отражает общие закономерности сочетания изучаемых дерматозов с ШРЛ, но не может свидетельствовать о коморбидности указанных заболеваний на уровне популяции, поскольку отбор больных проводился в соответствии с задачами, продиктованными целью настоящего исследования. Изучение коморбидности атопического дерматита и псориаза с ШРЛ требует специального статистического исследования на уровне популяции.

Необходимо особо подчеркнуть, что указанное расстройство не было единственным психическим расстройством, влияние которого на патогенез атопического дерматита и вульгарного псориаза мы изучали. Как уже было сказано, у больных могли отмечаться и другие расстройства психики, для выявления которых нами использовались специальные методы, не требующие психиатрического обследования и постановки психиатрического диагноза (использование шкал депрессии и тревоги). Выделение же отдельных групп больных с ШРЛ обусловлено тем, что это расстройство оказывает характерное влияние на системные организменные процессы (включая патогенез дерматозов), но вместе с тем является относительно легким с точки зрения наблюдения за больными и их лечения.

У больных атопическим дерматитом с сопутствующим ШРЛ продолжительность кожного заболевания была несколько выше, чем у больных без ШРЛ (это косвенно свидетельствует о том, что при наличии ШРЛ вероятность более длительного течения атопического дерматита повышается). Среди мужчин с ШРЛ начало заболевания атопическим дерматитом приходилось преимущественно на ранний детский возраст. У мужчин без ШРЛ начало заболевания приходилось в основном на возраст от 8 до 15 лет. Возможна связь этих данных с заинтересованностью молодых мужчин в диагностике атопического дерматита перед призывом в армию и отсутствием такой заинтересованности у мужчин с ШРЛ. У женщин влияния ШРЛ на возраст начала заболевания отмечено не было. У большинства больных псориазом начало заболевания приходилось на возраст до 25 лет. Однако среди больных ШРЛ доля лиц, заболевших до 25 лет, оказалась выше, чем среди лиц без ШРЛ. Таким образом, наличие ШРЛ повышает вероятность более раннего начала псориаза и, соответственно, более длительного его течения.

3.2. Влияние шизотипического расстройства личности на клинические и иммунологические показатели у больных атопическим дерматитом

3.2.1. Влияние шизотипического расстройства личности на клинические проявления атопического дерматита и качество жизни больных

У больных без ШРЛ были отмечены следующие клинические формы атопического дерматита: эритематозно-сквамозная — 48,5 % случаев, лихеноидная — 13,1 %, пруригоподобная — 12,1 %, экзематозная — 19,2 %, атипичные формы 7,1 % случаев. При наличии ШРЛ распределение больных по клиническим формам оказалось другим. Эритематозно-сквамозная форма отмечена у 31,8 % больных, лихеноидная — у 13,0 %, пруригоподобная — у 9,26 %, экзематозная — у 24,1 %, атипичные формы — у 22,2 % больных. Судя по этим данным, при ШРЛ отмечается тенденция к уменьшению доли типичных форм атопического дерматита (за исключением экзематозной) и повышению доли атипичных форм.

Атипичными являются следующие клинические формы атопического дерматита [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]:

- 1) наличие отдельных очагов, имеющих выраженный экссудативный характер, но в основном без образования настоящих экзематозных пузырьков (типичная локализация — лицо, крупные кожные складки, иногда кисти и стопы);
- 2) атопический дерматит с морфологической картиной экземы кистей: ограниченные буровато-красные участки инфильтрированной и лихенифицированной кожи с наличием в незначительных количествах папуло-везикул; сухость и шелушение кожи, часто дистрофические поражения ногтевых пластинок;
- 3) папуло-везикулезные высыпания в виде ограниченных дисконидных бляшек, покрытых корочкой (на сгибательной поверхно-

сти нижних конечностей, ягодицах, иногда на наружной поверхности плеч и предплечий);

- 4) «атопическое себорейное пруриго» с высыпаниями в виде милиарных акне на волосистой части головы;
- 5) уртикарная форма;
- 6) диссеминированная лихеноидная форма;
- 7) «невидимый» атопический дерматит;
- 8) лихеноидно-бляшечная форма с высыпаниями атипичной локализации (локти, колени, лопатки);
- 9) поздно начавшееся заболевание с подтвержденной сенсibilизацией к атопическим аллергенам, проявляющееся экзематозной формой.

Из 99 больных атопическим дерматитом без ШРЛ значение индекса SCORAD менее 40 баллов отмечено у 47 (47,47 ± 9,84 %), от 40 до 60 баллов — у 43 (43,43 ± 9,76 %), более 60 баллов — у 9 (9,09 ± 5,6 %). Из 54 больных атопическим дерматитом и ШРЛ значение индекса SCORAD менее 40 баллов отмечено у 38 (70,37 ± 12,18 %), от 40 до 60 баллов — у 9 (16,67 ± 9,94 %), более 60 баллов — у 7 (12,96 ± 8,96 %). По данным дисперсионного анализа, наличие ШРЛ у больных АД не оказывает статистически значимого влияния на значение индекса SCORAD ($F_{\text{расч.}} = 2,63$; $F_{\text{кр.}} = 3,90$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$).

Влияние дерматоза на качество жизни обследованных больных отражают следующие показатели. Из 99 больных атопическим дерматитом без ШРЛ легкое изменение качества жизни (значение ДИКЖ менее 10 баллов) отмечено у 13 (13,13 ± 6,65 %), среднее (значение ДИКЖ от 10 до 20 баллов) у 59 (59,60 ± 9,67 %), тяжелое у 27 (27,27 ± 8,77 %). Из 54 больных атопическим дерматитом и ШРЛ легкое изменение качества жизни отмечено у 13 (24,07 ± 11,40 %), среднее у 22 (40,74 ± 13,11 %), тяжелое у 19 (35,19 ± 12,74 %). Таким образом, если больные без ШРЛ в основном оценивают влияние дерматоза на качество жизни как среднее (значение ДИКЖ от 10 до 20 баллов), то в группе с ШРЛ явного преобладания какой-либо из оценок нет. Однако, по данным дисперсионного анализа, наличие ШРЛ у больных АД в целом не оказывает статистически значимого влияния на значение индекса ДИКЖ ($F_{\text{расч.}} = 0,02$; $F_{\text{кр.}} = 3,90$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$).

3.2.2. Влияние шизотипического расстройства личности на иммунный статус больных атопическим дерматитом

Теперь рассмотрим результаты иммунологического обследования больных атопическим дерматитом.

- А. Больные атопическим дерматитом без ШРЛ (среднее \pm стандартное отклонение). Абсолютное количество лимфоцитов: $2,00 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD3+-лимфоцитов: $1,09 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD4+-лимфоцитов: $0,73 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD4+-лимфоцитов: $36,48 \pm 3,30 \%$; абсолютное количество CD8+-лимфоцитов: $0,28 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD8+-лимфоцитов: $14,24 \pm 1,40 \%$; абсолютное количество В-лимфоцитов: $0,80 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество В-лимфоцитов: $39,80 \pm 4,56 \%$; ИРИ: $2,58 \pm 0,31$; IgA: $2,20 \pm 0,47 \text{ г/л}$; IgM: $1,10 \pm 0,31 \text{ г/л}$; IgG: $10,35 \pm 1,53 \text{ г/л}$; общ. IgE: $417,72 \pm 195,31 \text{ МЕ/мл}$; ИФ γ : $261;77 \pm 144,13 \text{ пг/мл}$; ФНО α : $71,27 \pm 27,73 \text{ пг/мл}$; ИЛ-1 β : $105,53 \pm 63,69 \text{ пг/мл}$; ИЛ-4: $191,76 \pm 97,39 \text{ пг/мл}$; ИЛ-6: $20,90 \pm 15,70 \text{ пг/мл}$.

Отмечено достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов у всех больных, снижение абсолютного и относительного количества Т-хелперов, Т-супрессоров, а также повышение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов, снижение уровня IgA, IgG, незначительное снижение уровня IgM. Уровень IgE $> 130 \text{ МЕ/мл}$ зарегистрирован у 93 больных (93,9 %). Уровень ИЛ-4 $> 20 \text{ пг/мл}$ зарегистрирован у 98 больных (99,0 %). Уровень ИФ γ $> 25 \text{ пг/мл}$ зарегистрирован у всех больных (100 %). Уровень ФНО α $> 50 \text{ пг/мл}$ зарегистрирован у 74 больных (74,7 %). Уровень ИЛ-1 β $> 50 \text{ пг/мл}$ зарегистрирован у 82 больных (82,8 %). Уровень ИЛ-6 $> 10 \text{ пг/мл}$ зарегистрирован у 72 больных (72,7 %).

В целом указанная картина свидетельствует о преобладании Th2-реакций (повышение количества В-клеток, повышение общего уровня IgE, повышение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови и др.), хотя отмечены и признаки Th1-реакций (повыше-

ние уровня провоспалительных цитокинов у части больных, в основном при длительном течении атопического дерматита и при преобладании инфильтративных процессов).

Б. Больные атопическим дерматитом с сопутствующим ШРЛ (среднее \pm стандартное отклонение). Абсолютное количество лимфоцитов: $1,89 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD3+-лимфоцитов: $1,06 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD4+-лимфоцитов: $0,73 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD4+-лимфоцитов: $38,41 \pm 3,00 \%$; абсолютное количество CD8+-лимфоцитов: $0,27 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD8+-лимфоцитов: $14,34 \pm 1,70 \%$; абсолютное количество В-лимфоцитов: $0,71 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество В-лимфоцитов: $37,43 \pm 5,19 \%$; ИРИ: $2,70 \pm 0,29$; IgA: $1,86 \pm 0,56$ г/л; IgM: $1,14 \pm 0,11$ г/л; IgG: $12,15 \pm 1,11$ г/л; общ. IgE: $384,70 \pm 255,00$ МЕ/мл; ИФ γ : $48,63 \pm 63,75$ пг/мл; ФНО α : $50,29 \pm 38,41$ пг/мл; ИЛ-1 β : $73,24 \pm 60,41$ пг/мл; ИЛ-4: $42,66 \pm 35,15$ пг/мл; ИЛ-6: $18,92 \pm 6,76$ пг/мл.

Отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов, уменьшение абсолютного и относительного количества Т-хелперов, уменьшение количества Т-супрессоров, снижение уровня IgA; уровни IgG и IgM оставались в пределах нормы. Уровень IgE > 130 МЕ/мл зарегистрирован у 44 больных (81,5 %). Повышение абсолютного и относительного количества В-клеток отмечено у всех больных (100 %). Уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл зарегистрирован у 40 больных (74,1 %), уровень ИФ γ > 25 пг/мл — у 26 больных (48,1 %), уровень ФНО α > 50 пг/мл — у 20 больных (37,0 %), уровень ИЛ-1 β > 50 пг/мл — у 22 больных (40,7 %), уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл зарегистрирован у 50 больных (92,6 %).

Сравнительный дисперсионный анализ иммунологических показателей у больных атопическим дерматитом (АД) без ШРЛ и у больных с сопутствующим ШРЛ свидетельствует о следующем: у больных АД без ШРЛ относительное количество CD4+-лимфоцитов статистически значимо ниже, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 12,67$; $F_{\text{кр.}} = 3,90$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); наличие ШРЛ у больных АД не оказывает статистически значимого влияния на относительное количество CD8+-лимфоцитов ($F_{\text{расч.}} = 1,17$; $F_{\text{кр.}} = 3,90$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$); иммунорегуляторный индекс у больных

АД без ШРЛ статистически значимо ниже, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{расч.} = 5,63$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); у больных АД с сопутствующим ШРЛ содержание IgA в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у больных АД без ШРЛ ($F_{расч.} = 16,02$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); наличие ШРЛ у больных АД не оказывает статистически значимого влияния на содержание IgM в сыворотке крови ($F_{расч.} = 0,84$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} < F_{кр.}$); содержание IgG в сыворотке крови больных АД с сопутствующим ШРЛ статистически значимо выше, чем у больных без ШРЛ ($F_{расч.} = 58,61$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); наличие ШРЛ у больных АД не оказывает статистически значимого влияния на содержание в сыворотке крови общего IgE ($F_{расч.} = 0,80$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} < F_{кр.}$); у больных АД с сопутствующим ШРЛ содержание в сыворотке крови ИЛ-4 статистически значимо ниже, чем у больных АД без ШРЛ ($F_{расч.} = 117,88$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); у больных АД с сопутствующим ШРЛ содержание ИФγ в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у больных АД без ШРЛ ($F_{расч.} = 106,48$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); у больных АД с сопутствующим ШРЛ содержание ФНОα в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у больных АД без ШРЛ ($F_{расч.} = 15,13$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); у больных АД с сопутствующим ШРЛ содержание ИЛ-1β в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у больных АД без ШРЛ ($F_{расч.} = 9,31$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); наличие ШРЛ у больных АД не оказывает статистически значимого влияния на содержание ИЛ-6 в сыворотке крови ($F_{расч.} = 0,78$; $F_{кр.} = 3,90$; $F_{расч.} < F_{кр.}$).

Тем самым, у больных ШРЛ выявлено более значительное, чем у больных без ШРЛ, снижение числа Т-супрессоров, а также снижение уровня IgA без выраженного снижения концентраций других иммуноглобулинов. Отношение Т-хелперы/Т-супрессоры (иммунорегуляторный индекс) по сравнению с группой без ШРЛ оказалось повышенным. Картина свидетельствует о протекании как Th2-, так и Th1-реакций.

У больных атопическим дерматитом и ШРЛ наиболее частым вариантом течения дерматоза оказалось чередование обострений дерматоза и психической болезни, наблюдавшееся в 37 случаях из 54 (68,5 %).

3.2.3. Корреляционный анализ клинических и иммунологических показателей при atopическом дерматите

Показатели корреляции основных исследуемых параметров при atopическом дерматите без ШРЛ представлены в следующей таблице.

Таблица 1

Корреляционная матрица основных исследуемых параметров при atopическом дерматите без сопутствующего ШРЛ

	ИРИ	IgA	IgM	IgG	IgE	ИЛ-4	ИФγ	ФНОα	ИЛ-1β	ИЛ-6	SCORAD	ДИКЖ
ИРИ	1,00											
IgA	-0,07	1,00										
IgM	0,20	-0,05	1,00									
IgG	0,39	0,68	0,05	1,00								
IgE	0,20	0,01	-0,04	0,62	1,00							
ИЛ-4	0,20	0,09	-0,20	0,43	0,59	1,00						
ИФγ	-0,18	-0,09	0,04	-0,25	-0,28	-0,56	1,00					
ФНОα	0,21	0,04	0,11	0,06	-0,15	-0,44	0,38	1,00				
ИЛ-1β	0,35	0,16	0,15	0,13	-0,22	-0,36	0,36	0,66	1,00			
ИЛ-6	0,44	0,38	-0,03	0,49	0,15	0,56	-0,29	0,06	0,40	1,00		
SCORAD	0,03	0,03	-0,21	0,33	0,59	0,41	-0,13	-0,14	-0,24	0,07	1,00	
ДИКЖ	0,00	0,08	-0,16	0,27	0,43	0,28	-0,15	-0,04	-0,16	0,10	0,82	1,00

Как свидетельствует данная таблица, наиболее сильная прямая связь отмечается между уровнями IgG и IgA, IgE и IgG, IgE и ИЛ-4, ИЛ-1β и ФНОα, а также между показателями ДИКЖ и SCORAD. Наиболее сильная обратная связь отмечена между уровнями ИФγ и ИЛ-4. Существенной корреляции между иммунологическими показателями и показателями ДИКЖ и SCORAD не выявлено (ср.: [Матушевская Е. В. и др. 2006]).

Показатели корреляции основных исследуемых параметров при atopическом дерматите с сопутствующим ШРЛ представлены в следующей таблице.

Таблица 2

Корреляционная матрица основных исследуемых параметров при atopическом дерматите с сопутствующим ШРЛ

	ИРИ	IgA	IgM	IgG	IgE	ИФУ	ФНО α	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	SCORAD	ДИКЖ
ИРИ	1,00											
IgA	0,46	1,00										
IgM	0,14	-0,22	1,00									
IgG	0,09	-0,01	-0,12	1,00								
IgE	0,15	0,39	-0,17	0,02	1,00							
ИФУ	0,28	0,18	0,07	-0,29	-0,07	1,00						
ФНО α	-0,10	-0,18	0,14	-0,01	-0,17	0,29	1,00					
ИЛ-1 β	0,06	0,15	0,06	-0,06	-0,03	0,53	0,86	1,00				
ИЛ-4	0,14	0,43	-0,14	0,00	0,56	-0,18	-0,43	-0,26	1,00			
ИЛ-6	0,21	0,41	0,00	0,16	0,44	0,02	0,48	0,51	0,15	1,00		
SCORAD	-0,08	-0,05	-0,15	-0,09	0,05	-0,04	-0,01	-0,03	-0,11	-0,02	1,00	
ДИКЖ	0,11	-0,12	0,06	0,12	0,07	0,00	-0,07	-0,09	-0,09	-0,08	0,42	1,00

Как свидетельствует данная таблица, наиболее сильная прямая связь отмечена между уровнями ИЛ-1 β и ИФУ, ИЛ-1 β и ФНО α , ИЛ-4 и IgE; обратная связь — между уровнями ИЛ-4 и ФНО α . Существенной корреляции между иммунологическими показателями и показателями SCORAD и ДИКЖ не выявлено. Важно, что, если в отсутствие ШРЛ корреляция между ДИКЖ и SCORAD была сильной ($r = 0,82$), то при ШРЛ она слабее ($r = 0,42$), что говорит о менее адекватной оценке больными ШРЛ своего состояния.

3.3. Влияние шизотипического расстройства личности на клинические и иммунологические показатели у больных распространенным вульгарным псориазом

3.3.1. Влияние шизотипического расстройства личности на клинические проявления и качество жизни больных вульгарным псориазом

Анализ по клиническим формам псориаза не проводился, т. к. в исследование набирались больные только с распространенным вульгарным псориазом. О распределении больных псориазом в зависимости от значения индекса PASI свидетельствуют следующие показатели. Из 43 больных вульгарным псориазом без ШРЛ поражение средней тяжести (значение индекса PASI от 5 до 10 баллов) выявлено у 28 (65,12 % при 95 % ДИ от 50,87 до 79,36 %), тяжелая форма (значение индекса PASI более 10 баллов) — у 15 (34,88 % при 95 % ДИ от 20,64 до 49,13 %). Из 64 больных вульгарным псориазом с сопутствующим ШРЛ поражение средней тяжести выявлено у 34 (53,13 % при 95 % ДИ от 40,90 до 65,35 %), тяжелая форма — у 30 (46,88 % при 95 % ДИ от 34,65 до 59,10 %). Больные с легкой степенью поражения (значение индекса PASI менее 5 баллов) в исследовании не участвовали. Таким образом, наличие ШРЛ несколько утяжеляет клиническую картину псориаза, однако, по данным дисперсионного анализа, влияние ШРЛ на значение индекса PASI не достигло статистической значимости ($F_{расч.} = 1,43$; $F_{кр.} = 3,93$; $F_{расч.} < F_{кр.}$).

Влияние дерматоза на качество жизни обследованных больных отражают следующие показатели. Из 43 больных распространенным вульгарным псориазом без ШРЛ легкое изменение качества жизни (значение ДИКЖ менее 10 баллов) отмечено у 5 (11,63 ± 9,58 %), среднее (значение ДИКЖ от 10 до 20 баллов) у 18 (41,86 ± 14,75 %), тяжелое (значение индекса ДИКЖ более 20 баллов) у 20 больных (46,51 ± 14,91 %). Из 64 больных распространенным вульгарным псориазом и ШРЛ легкое изменение качества жизни отмечено у 6 (9,38 ± 7,14 %), среднее у 23 (35,94 ± 11,76 %), тяжелое у 35

(54,69 ± 12,20 %). Это говорит о том, что больные с ШРЛ считают влияние дерматоза на свою жизнь несколько более значимым, чем лица без ШРЛ. Однако, по данным дисперсионного анализа, эти различия не достигают статистической значимости ($F_{\text{расч.}} = 0,68$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$).

3.3.2. Влияние шизотипического расстройства личности на иммунологические показатели больных вульгарным псориазом

Рассмотрим иммунологические показатели у больных вульгарным псориазом.

А. Больные вульгарным псориазом без ШРЛ (среднее ± стандартное отклонение). Абсолютное количество лимфоцитов: $1,82 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD3+-лимфоцитов: $1,19 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD4+-лимфоцитов: $0,69 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD4+-лимфоцитов: $35,85 \pm \pm 3,87\%$; абсолютное количество CD8+-лимфоцитов: $0,42 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD8+-лимфоцитов: $23,28 \pm \pm 4,87\%$; абсолютное количество В-лимфоцитов: $0,50 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество В-лимфоцитов: $27,74 \pm 6,83\%$; ИРИ: $1,69 \pm 0,38$; IgA: $2,76 \pm 0,30$ г/л; IgM: $2,30 \pm 0,32$ г/л; IgG: $15,78 \pm 3,95$ г/л; общ. IgE: $65,94 \pm 30,77$ МЕ/мл; ИФγ: $51,67 \pm \pm 14,37$ пг/мл; ФНОα: $80,66 \pm 16,19$ пг/мл; ИЛ-1β: $53,16 \pm \pm 17,67$ пг/мл; ИЛ-4: $25,84 \pm 8,72$ пг/мл; ИЛ-6: $45,86 \pm 7,53$ пг/мл. Установлено достоверное снижение количества Т-лимфоцитов, снижение количества Т-хелперов; абсолютное содержание Т-супрессоров оставалось в пределах нормы. Отмечено снижение иммунорегуляторного индекса. Уровень В-лимфоцитов оставался в пределах нормы. У всех больных отмечено повышение концентрации IgA в сыворотке крови. Уровень IgE > 130 МЕ/мл зарегистрирован у 1 больного (2,3 %). Уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл зарегистрирован у 29 больных (67,4 %). Уровень ИФγ > 25 пг/мл зарегистрирован у всех больных (100,0 %). Уровень ФНОα > 50 пг/мл зарегистрирован у 41 больного (95,3 %). Уровень ИЛ-1β > 50 пг/мл зарегистрирован у 25 больных (58,1 %). Уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл зарегистрирован у всех больных (100,0 %).

Данная картина свидетельствует о преобладании Th1-реакций и клеточного иммунного ответа и достаточно типична для распространенных форм вульгарного псориаза.

- Б. Больные вульгарным псориазом с сопутствующим ШРЛ (среднее \pm стандартное отклонение). Абсолютное количество лимфоцитов: $1,89 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD3+-лимфоцитов: $1,06 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное количество CD4+-лимфоцитов: $0,73 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD4+-лимфоцитов: $38,41 \pm 3,00 \%$; абсолютное количество CD8+-лимфоцитов: $0,27 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество CD8+-лимфоцитов: $14,34 \pm 1,70 \%$; абсолютное количество В-лимфоцитов: $0,71 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$; относительное количество В-лимфоцитов: $37,43 \pm 5,19 \%$; ИРИ: $2,48 \pm 0,31$; IgA: $1,81 \pm 0,40$ г/л; IgM: $2,63 \pm 0,43$ г/л; IgG: $10,78 \pm 2,59$ г/л; общ. IgE: $113,67 \pm 38,96$ МЕ/мл; ИФ γ : $52,58 \pm 13,73$ пг/мл; ФНО α : $53,76 \pm 29,94$ пг/мл; ИЛ-1 β : $52,61 \pm 12,54$ пг/мл; ИЛ-4: $127,63 \pm 38,62$ пг/мл; ИЛ-6: $114,15 \pm 42,61$ пг/мл.

Установлено достоверное снижение количества Т-лимфоцитов до $63,4 \pm 1,73 \%$, снижение количества Т-хелперов, снижение количества Т-супрессоров. Иммунорегуляторный индекс составил 2,48. Уровень В-лимфоцитов составил $23,3 \pm 0,9 \%$. Несмотря на большой разброс показателей, средние значения концентрации IgA и IgG оказались в пределах нормативных границ. Отмечено повышение уровня IgM. Уровень IgE > 130 МЕ/мл зарегистрирован у 18 больных (28,1 %). Уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл зарегистрирован у всех больных (100,0 %). Уровень ИФ γ > 25 пг/мл зарегистрирован у всех больных (100,0 %). Уровень ФНО α > 50 пг/мл зарегистрирован у 37 больных (57,8 %). Уровень ИЛ-1 β > 50 пг/мл зарегистрирован у 31 больного (48,4 %). Уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл зарегистрирован у всех больных (100,0 %).

Сравнительный дисперсионный анализ результатов иммунологического обследования больных РВП без ШРЛ и РВП с сопутствующим ШРЛ свидетельствует о следующем: у больных РВП без ШРЛ относительное количество CD4+-лимфоцитов статистически значимо ниже, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 4,54$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП с сопутствующим ШРЛ от-

носительное количество CD8+-лимфоцитов статистически значимо ниже, чем у больных РВП без ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 90,18$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП с сопутствующим ШРЛ иммунорегуляторный индекс статистически значимо выше, чем у больных РВП без ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 138,23$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП без ШРЛ содержание в сыворотке крови IgA статистически значимо выше, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 173,98$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП без ШРЛ содержание в сыворотке крови IgM статистически значимо выше, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 18,34$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП без ШРЛ содержание в сыворотке крови IgG статистически значимо выше, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 62,57$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП без ШРЛ содержание в сыворотке крови IgE статистически значимо ниже, чем у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 45,43$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); наличие ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание ИФу в сыворотке крови больных РВП ($F_{\text{расч.}} = 0,11$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$); у больных РВП без ШРЛ содержание ФНО α в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у больных РВП с сопутствующим ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 28,96$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); наличие ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β у больных РВП ($F_{\text{расч.}} = 0,04$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$); у больных РВП с сопутствующим ШРЛ содержание ИЛ-4 в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у больных РВП без ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 287,98$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); у больных РВП с сопутствующим ШРЛ содержание ИЛ-6 в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у больных РВП без ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 107,87$; $F_{\text{кр.}} = 3,93$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$).

В отличие от больных без ШРЛ, у больных РВП с сопутствующим ШРЛ реже отмечались повышенные уровни провоспалительных цитокинов (тем не менее, повышение таковых было зарегистрировано у большинства больных). Примечательно снижение количества не только Т-хелперов, но и Т-супрессоров, в результате чего иммунорегуляторный индекс оказался нормальным. Не отмечено типичного для псориаза повышения уровня IgA и IgG. В то же время отмечено повышение уровня IgM. Существенным является факт отсутствия сильных корреляций ме-

жду показателями иммунного статуса и клиническими проявлениями у больных псориазом с сопутствующим ШРЛ. Действительно, как показали наши наблюдения, у этой группы больных частота тяжелых клинических форм псориаза была несколько выше, чем среди лиц без ШРЛ.

3.3.3. Корреляционный анализ клинических и иммунологических показателей при распространенном вульгарном псориазе

Корреляция основных исследуемых параметров у больных распространенным вульгарным псориазом без ШРЛ представлена в следующей таблице.

Таблица 3

Корреляционная матрица основных иммунологических и клинических показателей при распространенном вульгарном псориазе без ШРЛ

	ИРИ	IgA	IgM	IgG	IgE	ИФУ	ФНО α	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-6	PASI	ДИСК
ИРИ	1,00											
IgA	-0,45	1,00										
IgM	-0,49	0,83	1,00									
IgG	-0,34	0,18	0,37	1,00								
IgE	-0,21	-0,14	-0,03	0,90	1,00							
ИФУ	0,12	0,72	0,46	-0,25	-0,42	1,00						
ФНО α	-0,21	0,43	0,65	-0,04	-0,30	0,37	1,00					
ИЛ-1 β	-0,77	0,53	0,68	0,17	-0,07	0,13	0,75	1,00				
ИЛ-4	-0,01	-0,39	-0,29	0,50	0,63	-0,66	-0,64	-0,41	1,00			
ИЛ-6	-0,43	0,28	0,66	0,60	0,39	-0,10	0,37	0,46	0,30	1,00		
PASI	-0,20	0,14	0,33	0,09	-0,02	0,02	0,29	0,25	0,00	0,45	1,00	
ДИСК	-0,29	0,27	0,44	0,25	0,06	0,04	0,15	0,26	0,11	0,49	0,67	1,00

Как свидетельствует представленная таблица, наиболее сильная прямая связь отмечена между уровнями IgM и IgA, IgE и IgG,

ИФγ и IgA, ИЛ-1β и ИРИ, ИЛ-1β и IgM, ИЛ-1β и ФНОα, ИЛ-4 и IgE, между ДИКЖ и PASI; обратная связь — между ИЛ-1β и ИРИ, ИЛ-4 и ИФγ, ИЛ-4 и ФНОα. Эти данные хорошо согласуются с современными научными представлениями об антагонизме Th1- и Th2-реакций.

Корреляция основных исследуемых параметров у больных РВП с сопутствующим ШРЛ представлена в следующей таблице.

Таблица 4

Корреляционная матрица основных исследуемых параметров при распространенном вульгарном псориазе с сопутствующим ШРЛ

	ИРИ	IgA	IgM	IgG	IgE	ИФγ	ФНОα	ИЛ-1β	ИЛ-4	ИЛ-6	PASI	ДИКЖ
ИРИ	1,00											
IgA	-0,32	1,00										
IgM	0,23	-0,67	1,00									
IgG	0,06	0,02	-0,29	1,00								
IgE	0,06	-0,08	0,04	-0,25	1,00							
ИФγ	-0,23	0,29	-0,18	0,16	-0,31	1,00						
ФНОα	-0,09	0,30	-0,16	0,34	-0,45	0,26	1,00					
ИЛ-1β	0,04	0,06	0,14	0,26	-0,33	0,26	0,66	1,00				
ИЛ-4	-0,03	-0,26	0,07	-0,43	0,56	-0,40	-0,61	-0,55	1,00			
ИЛ-6	-0,26	0,60	-0,54	0,31	0,01	0,16	0,37	0,15	-0,12	1,00		
PASI	0,16	0,11	0,04	0,06	0,06	0,11	0,17	0,14	-0,02	0,21	1,00	
ДИКЖ	0,03	0,15	-0,03	-0,03	0,05	0,13	0,15	0,15	0,05	0,18	0,47	1,00

Наиболее сильная прямая связь отмечена между уровнями ИЛ-1β и ФНОα, ИЛ-4 и IgE, ИЛ-6 и IgA; наиболее сильная обратная связь — между уровнями IgM и IgA, ИЛ-4 и ФНОα, ИЛ-4 и ИЛ-1β, ИЛ-6 и IgM. Связь между ДИКЖ и PASI оказалась менее

сильной, чем у больных без ШРЛ. Как и при атопическом дерматите, это может свидетельствовать о менее адекватной оценке больными своего состояния и изменении способов формирования внутренней картины болезни у больных с сопутствующим ШРЛ.

3.4. Выраженность тревоги и депрессии у больных атопическим дерматитом и вульгарным псориазом

Наличие признаков тревоги и/или депрессии было отмечено у большинства больных атопическим дерматитом без ШРЛ (78,79 % при 95 % ДИ от 70,73 до 86,84 %) и распространенным вульгарным псориазом без ШРЛ (67,4 % при 95 % ДИ от 53,44 до 81,45 %). Ниже приводятся показатели наличия признаков тревоги и/или депрессии (по шкалам Гамильтона), полученные с учетом результатов обследования всех участвовавших в нашем исследовании больных. Выраженность тревоги при атопическом дерматите без ШРЛ составила $19,7 \pm 1,2$ балла, при атопическом дерматите с сопутствующим ШРЛ — $16,8 \pm 1,8$ балла. Выраженность тревоги при псориазе без ШРЛ составила $14,5 \pm 0,9$ балла, при псориазе с сопутствующим ШРЛ — $17,4 \pm 0,6$ балла. Выраженность депрессии у больных атопическим дерматитом без ШРЛ составила $15,7 \pm 0,8$ балла, у больных атопическим дерматитом с сопутствующим ШРЛ — $12,1 \pm 1,1$ балла. Выраженность депрессии при псориазе без ШРЛ составила $19,9 \pm 1,3$ балла, при псориазе с сопутствующим ШРЛ — $13,1 \pm 0,3$ балла. Кроме того, между сравниваемыми группами были отмечены различия в выраженности конституциональной и ситуативной тревожности (по результатам применения теста Спилбергера—Ханина). Ситуативная тревожность у больных атопическим дерматитом с ШРЛ и без него была выше конституциональной; при наличии ШРЛ оба показателя выраженности тревоги оказались несколько ниже, чем при его отсутствии. У больных псориазом без ШРЛ конституциональная тревожность преобладала над ситуативной; при наличии ШРЛ ситуативная тревожность оказалась более высокой, чем конституциональная.

3.5. Варианты течения атопического дерматита и вульгарного псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности

У больных, страдавших помимо хронического дерматоза ШРЛ, были выделены *три варианта течения дерматоза* [Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005d]:

- 1) без четкой зависимости обострений и ремиссий дерматоза от психического состояния,
- 2) с преимущественным чередованием обострений дерматоза и ШРЛ (психосоматическое балансирование, или *альтернирующий тип течения* дерматоза и психического расстройства),
- 3) преимущественно с одновременными обострениями дерматоза и ШРЛ.

Среди больных атопическим дерматитом и сопутствующим ШРЛ наиболее часто встречался второй вариант течения, среди больных псориазом — третий: первый отмечен у 13 ($24,07 \pm 11,40\%$), второй — у 37 ($68,52 \pm 12,39\%$), третий — у 4 ($7,41 \pm 6,99\%$) больных.

Дисперсионный анализ влияния варианта течения атопического дерматита (АД) при сопутствующем ШРЛ на иммунологические показатели, значение индексов SCORAD и ДИКЖ позволил сделать следующие выводы:

- различия в относительном количестве CD4⁺-лимфоцитов у больных с разными вариантами течения АД при сопутствующем ШРЛ не достигают статистической значимости ($F_{\text{расч.}} = 3,00$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ статистически значимо влияет на относительное количество CD8⁺-лимфоцитов ($F_{\text{расч.}} = 15,63$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); этот показатель статистически значимо снижен при втором варианте течения по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 13,62$; $F_{\text{кр.}} = 4,04$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$) и третьим ($F_{\text{расч.}} = 22,66$; $F_{\text{кр.}} = 4,09$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$);
- иммунорегуляторный индекс статистически значимо зависит от варианта течения АД при сопутствующем ШРЛ ($F_{\text{расч.}} = 5,72$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); этот показатель статистически значимо

повышен при втором варианте течения по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 6,74$; $F_{\text{кр.}} = 4,04$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$) и третьим ($F_{\text{расч.}} = 5,77$; $F_{\text{кр.}} = 4,09$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$);

- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ статистически значимо влияет на содержание IgA в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 18,51$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); этот показатель статистически значимо повышен при втором варианте течения по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 20,68$; $F_{\text{кр.}} = 4,04$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$) и третьим ($F_{\text{расч.}} = 27,20$; $F_{\text{кр.}} = 4,09$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ статистически значимо влияет на содержание IgM в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 4,03$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); различий по этому показателю между первым и вторым вариантами нет ($F_{\text{расч.}} = 0,19$; $F_{\text{кр.}} = 4,04$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$); он повышен при третьем варианте течения по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 9,72$; $F_{\text{кр.}} = 4,54$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$) и вторым ($F_{\text{расч.}} = 7,01$; $F_{\text{кр.}} = 4,09$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$);
- статистически значимых различий в содержании IgG в сыворотке крови у больных с разными вариантами течения АД при сопутствующем ШРЛ не выявлено ($F_{\text{расч.}} = 0,66$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения АД при сопутствующем ШРЛ статистически значимо влияет на уровень общего IgE в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 11,20$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); этот показатель статистически значимо повышен при втором варианте по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 12,51$; $F_{\text{кр.}} = 4,04$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$) и третьим ($F_{\text{расч.}} = 11,90$; $F_{\text{кр.}} = 4,09$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); статистически значимых различий между первым и третьим вариантами по этому показателю не обнаружено ($F_{\text{расч.}} = 2,38$; $F_{\text{кр.}} = 4,54$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание ИФγ в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 0,18$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ статистически значимо влияет на уровень ФНОα в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 3,23$; $F_{\text{кр.}} = 3,18$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$); статистически значимых различий по этому показателю между первым и вторым вариантами течения не отмечено ($F_{\text{расч.}} = 1,31$; $F_{\text{кр.}} = 4,04$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$); данный показатель статистически значимо повышен при треть-

ем варианте течения по сравнению со вторым ($F_{расч.} = 6,24$; $F_{кр.} = 4,09$; $F_{расч.} > F_{кр.}$), но не по сравнению с первым ($F_{расч.} = 1,94$; $F_{кр.} = 4,54$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);

- на уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ в целом не влияет ($F_{расч.} = 0,27$; $F_{кр.} = 3,18$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ статистически значимо влияет на уровень ИЛ-4 в сыворотке крови ($F_{расч.} = 5,99$; $F_{кр.} = 3,18$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); этот показатель статистически значимо повышен при втором варианте течения по сравнению с первым ($F_{расч.} = 5,88$; $F_{кр.} = 4,04$; $F_{расч.} > F_{кр.}$) и третьим ($F_{расч.} = 6,97$; $F_{кр.} = 4,09$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); статистически значимых различий между первым и третьим вариантами по данному показателю не отмечено ($F_{расч.} = 2,30$; $F_{кр.} = 4,54$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- уровень ИЛ-6 в сыворотке крови статистически значимо зависит от варианта течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{расч.} = 3,70$; $F_{кр.} = 3,18$; $F_{расч.} > F_{кр.}$); различий по этому показателю между первым и вторым вариантами течения не выявлено ($F_{расч.} = 3,90$; $F_{кр.} = 4,04$; $F_{расч.} < F_{кр.}$); при третьем варианте течения этот показатель статистически значимо снижен по сравнению с вторым вариантом ($F_{расч.} = 4,80$; $F_{кр.} = 4,09$; $F_{расч.} > F_{кр.}$), но не по сравнению с первым ($F_{расч.} = 0,66$; $F_{кр.} = 4,54$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на значение индекса SCORAD ($F_{расч.} = 0,35$; $F_{кр.} = 3,18$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- вариант течения АД у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на значение индекса ДИКЖ ($F_{расч.} = 0,05$; $F_{кр.} = 3,18$; $F_{расч.} < F_{кр.}$).

Представляют интерес также сведения о доле больных, у которых оказались повышенными определенные показатели иммунитета.

При первом варианте течения ($n = 13$) уровень IgE > 130 МЕ/мл зарегистрирован у 8 больных (61,5 %), уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл — у 5 больных (38,5 %), уровень ИФ γ > 25 пг/мл — у 6 больных (46,2 %), уровень ФНО α > 50 пг/мл — у 6 больных (46,2 %), уровень ИЛ-1 β > 50 пг/мл — у 7 больных (53,8 %), уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл — у 11 больных (84,6 %).

При втором варианте течения ($n = 37$) уровень IgE > 130 МЕ/мл зарегистрирован у 36 больных (97,3 %), уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл — у 35 больных (94,6 %), уровень ИФγ > 25 пг/мл — у 19 больных (51,4 %), уровень ФНОα > 50 пг/мл — у 11 больных (29,7 %), уровень ИЛ-1β > 50 пг/мл — у 12 больных (32,4 %), уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл — у 36 больных (97,3 %).

При третьем варианте течения ($n = 4$) уровень IgE > 130 МЕ/мл не отмечен ни у одного больного (0,0 %), уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл — ни у одного больного (0,0 %), уровень ИФγ > 25 пг/мл — у 1 больного (25,0 %), уровень ФНОα > 50 пг/мл — у 3 больных (75,0 %), уровень ИЛ-1β > 50 пг/мл — у 3 больных (75,0 %), уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл — у 3 больных (75,0 %).

У больных распространенным вульгарным псориазом с сопутствующим ШРЛ преобладающим вариантом течения оказался третий: первый вариант течения отмечен у 15 ($23,44 \pm 10,38$ %), второй — у 0 (0,0 %), третий — у 49 ($76,56 \pm 10,38$ %) больных.

Дисперсионный анализ влияния варианта течения распространенного вульгарного псориаза (РВП) при сопутствующем ШРЛ на иммунологические показатели, значение индексов PASI и ДИКЖ позволил сделать следующие выводы:

- относительное количество CD4⁺-лимфоцитов в крови статистически значимо повышено у больных с третьим вариантом течения РВП при сопутствующем ШРЛ по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 30,60$; $F_{\text{кр.}} = 4,00$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$);
- относительное количество CD8⁺-лимфоцитов в крови статистически значимо повышено у больных с третьим вариантом течения РВП при сопутствующем ШРЛ по сравнению с первым ($F_{\text{расч.}} = 20,66$; $F_{\text{кр.}} = 4,00$; $F_{\text{расч.}} > F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения РВП у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на иммунорегуляторный индекс ($F_{\text{расч.}} = 0,81$; $F_{\text{кр.}} = 4,00$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения РВП у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание IgA в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 1,89$; $F_{\text{кр.}} = 4,00$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);
- вариант течения РВП у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание IgM в сыворотке крови ($F_{\text{расч.}} = 0,002$; $F_{\text{кр.}} = 4,00$; $F_{\text{расч.}} < F_{\text{кр.}}$);

- вариант течения РВП у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание IgG в сыворотке крови ($F_{расч.} = 1,30$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- уровень общего IgE в сыворотке крови статистически значимо повышен у больных с первым вариантом течения РВП при сопутствующем ШРЛ по сравнению с третьим вариантом ($F_{расч.} = 8,92$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} > F_{кр.}$);
- содержание в сыворотке крови ИФγ не зависит от варианта течения РВП у больных с сопутствующим ШРЛ ($F_{расч.} = 2,30$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- содержание ФНОα в сыворотке крови статистически значимо повышено у больных с третьим вариантом течения РВП при сопутствующем ШРЛ по сравнению с первым вариантом ($F_{расч.} = 70,58$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} > F_{кр.}$);
- содержание ИЛ-1β в сыворотке крови статистически значимо повышено у больных с третьим вариантом течения РВП при сопутствующем ШРЛ по сравнению с первым вариантом ($F_{расч.} = 24,97$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} > F_{кр.}$);
- содержание ИЛ-4 в сыворотке крови статистически значимо повышено у больных с первым вариантом течения РВП при сопутствующем ШРЛ по сравнению с третьим вариантом ($F_{расч.} = 11,59$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} > F_{кр.}$);
- вариант течения РВП у больных с сопутствующим ШРЛ не оказывает статистически значимого влияния на содержание ИЛ-6 в сыворотке крови ($F_{расч.} = 1,39$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- различия в значении индекса PASI у больных с первым и третьим вариантами течения РВП при сопутствующем ШРЛ не достигают статистической значимости ($F_{расч.} = 3,04$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} < F_{кр.}$);
- различия в значении индекса ДИКЖ у больных с первым и третьим вариантами течения РВП при сопутствующем ШРЛ не достигают статистической значимости ($F_{расч.} = 3,03$; $F_{кр.} = 4,00$; $F_{расч.} < F_{кр.}$).

Как и при atopическом дерматите, для нашего исследования представляют интерес также сведения о доле больных, у которых оказались повышенными определенные показатели иммунитета.

При первом варианте течения ($n = 15$) уровень $IgE > 130$ МЕ/мл зарегистрирован у 9 больных (60,0 %), уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл — у всех больных (100,0 %), уровень ИФ $\gamma > 25$ пг/мл — у всех больных (100,0 %), уровень ФНО $\alpha > 50$ пг/мл — ни у одного больного (0,0 %), уровень ИЛ-1 $\beta > 50$ пг/мл — у 1 больного (6,7 %), уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл — у всех больных (100,0 %).

Второй вариант течения не зарегистрирован ни у одного больного.

При третьем варианте течения ($n = 49$) уровень $IgE > 130$ МЕ/мл зарегистрирован у 9 больных (18,4 %), уровень ИЛ-4 > 20 пг/мл — у всех больных (100,0 %), уровень ИФ $\gamma > 25$ пг/мл — у всех больных (100,0 %), уровень ФНО $\alpha > 50$ пг/мл — у 37 больных (75,5 %), уровень ИЛ-1 $\beta > 50$ пг/мл — у 30 больных (61,2 %), уровень ИЛ-6 > 10 пг/мл — у всех больных (100,0 %).

3.6. Общие закономерности сочетания дерматоза с шизотипическим расстройством личности

В данном разделе будут рассмотрены только наиболее общие закономерности, выявленные при анализе распределения больных.

Среди больных, участвовавших в нашем исследовании, преобладали мужчины, причем как в случае атопического дерматита, так и в случае псориаза чаще всего к нам обращались пациенты в возрасте от 18 до 25 лет. Начало заболевания у больных атопическим дерматитом приходилось в основном на детский возраст, причем у лиц с ШРЛ заболевание впервые проявлялось в более раннем возрасте. У больных распространенным вульгарным псориазом начало заболевания чаще приходилось на молодой возраст (до 25 лет), а в случае ШРЛ, так же, как и у больных атопическим дерматитом, заболевание обычно начиналось раньше. В целом наличие ШРЛ, судя по нашим результатам, повышает вероятность более раннего начала дерматоза и, соответственно, более длительного его течения.

Полученные данные о распространенности среди больных изучаемыми дерматозами тревоги и депрессии в целом соответствуют наблюдениям других авторов [Иванов О. Л. и др. 1999; Зайцева О. Г. 2000]. Особо подчеркнем, что мы не проводили специального пси-

психиатрического обследования больных, пользуясь только известными шкалами-вопросниками. Поскольку хронические дерматозы, по нашим результатам, встречаются несколько чаще у мужчин, чем у женщин, а депрессии среди пациентов территориальной поликлиники — чаще у женщин, чем у мужчин [Краснов В. Н. 2002], выяснение коморбидности депрессий и дерматозов требует дальнейших исследований. По нашим результатам, при обострении атопического дерматита показатели тревоги выше, чем показатели депрессии, в то время как при псориазе на первый план выступает депрессия, а не тревога. Вместе с тем внимания заслуживают данные о различиях в выраженности ситуативной и конституциональной тревожности у больных атопическим дерматитом и псориазом: при атопическом дерматите преобладает ситуативная, а при псориазе — конституциональная тревожность.

Распространенность ШРЛ в общей популяции составляет от 0,4 до 5,1 % [Смулевич А. Б. 2002]. Среди больных псориазом нам удалось набрать больше пациентов с ШРЛ, чем среди больных атопическим дерматитом. Вместе с тем, как мы подчеркивали в предыдущей главе, относительное количество больных ШРЛ среди обследованных нами пациентов с дерматозами не может свидетельствовать о коморбидности дерматозов и ШРЛ в общей популяции, поскольку мы проводили специальную работу по набору данной группы больных среди пациентов медицинских учреждений г. Москвы и прекратили набор тогда, когда посчитали выборку репрезентативной.

В целом психические болезни, коморбидные с соматической патологией, снижают качество жизни и адаптационные возможности больных, осложняют течение и исход соматического заболевания, повышают риск летального исхода (при тяжелых соматических заболеваниях), повышают риск патологического поведения в болезни [Смулевич А. Б. 2002]. В нашем исследовании отмечено определенное влияние ШРЛ на качество жизни больных (показатель ДИКЖ), течение дерматоза, его клинические и иммунопатологические проявления. У больных с ШРЛ мы оценивали и лечили кожное заболевание; все манипуляции, связанные с психиатрическим обследованием и лечением (если таковые были необходимы), проводились врачом-психиатром. Специальный клинико-психопатологический анализ ШРЛ у больных дерматозами не входил в наши задачи.

Заслуживает внимания и факт отсутствия сильных прямых корреляций между значениями индексов SCORAD (при атопическом дерматите) и PASI (при псориазе) и результатами иммунологического обследования больных, у которых помимо дерматоза имелось шизотипическое расстройство. Иными словами, влияние ШРЛ на кожные проявления и на иммунный статус больных могло быть различным. Так, мы выяснили, что наличие ШРЛ в целом не усугубляет клиническую картину атопического дерматита (соответственно, значение индекса SCORAD), однако влияет на показатели иммунитета (в частности, способствует повышению иммунорегляторного индекса). Псориаз на фоне ШРЛ протекал в несколько более тяжелых формах, но в то же время в иммунном статусе у таких больных было отмечено близкое к нормальному соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, а повышение уровня IgG и IgA не было столь выраженным, как у лиц без ШРЛ. Всё это свидетельствует о сложности и гетерогенности патогенеза дерматозов и психических расстройств в случаях их коморбидности.

По нашим наблюдениям, атопический дерматит у больных ШРЛ чаще протекает в атипичных формах. При этом весьма характерно течение обеих болезней по типу психосоматического балансирования (обострение кожного процесса на фоне улучшения психического состояния, и наоборот). Обострение атопического дерматита у больных ШРЛ сопровождается рядом невыраженных психических расстройств (замкнутость, субдепрессия) и появлением висцеро-вегетативной симптоматики. Эти данные позволяют предположить, что в период компенсации ШРЛ происходит соматизация психоэмоциональных расстройств (тревоги, депрессии), что способствует обострению дерматоза. И наоборот, обострение ШРЛ способствует ремиссии атопического дерматита. Поскольку обострение психических расстройств имеет в своей основе именно симптоматику тревоги (являющейся наиболее общей и наименее дифференцированной реакцией организма на происходящие в нем изменения), в такие периоды происходит «размыкание» психосоматического порочного круга. Что касается псориаза, то этот дерматоз, по нашим наблюдениям, имеет определенное сродство к ШРЛ: случаи психосоматического балансирования нами отмечены не были; напротив, утяжеление кожного процесса обычно приходилось на период обострения ШРЛ.

3.7. Особенности клинических проявлений и течения атопического дерматита у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности

Как показали результаты проведенного исследования, у больных с сопутствующим ШРЛ течение атопического дерматита во многом зависит от психического состояния. У большинства больных обострения атопического дерматита и обострения ШРЛ чередовались друг с другом.

Анализ в подгруппах показал, что у наибольшего количества пациентов с чередующимися обострениями дерматоза и ШРЛ (второй вариант течения) может быть диагностирован *экзогенный тип* атопического дерматита. Действительно, у этих больных были отмечены иммунные реакции преимущественно Th2-типа (ведущие к повышению содержания IgE в сыворотке крови). И напротив, те пациенты, у которых обострения дерматоза и ШРЛ не чередовались или совпадали (первый и особенно третий варианты течения), в большинстве своем страдают *эндогенным типом* атопического дерматита. У них не выявлялись повышенные уровни IgE в сыворотке крови, а иммунологические показатели свидетельствовали о преобладании иммунных реакций Th1-типа. В нашем исследовании больных с совпадающими обострениями атопического дерматита и ШРЛ оказалось меньшинство.

Таким образом, отношения между атопическим дерматитом и ШРЛ могут быть представлены в виде диаграммы (см. рис. 15).

Следует отметить, что приведенная диаграмма отражает лишь основные тенденции в течении исследуемых заболеваний при их сочетании.

Наличие ШРЛ определенным образом влияло на клинические проявления атопического дерматита. Прежде всего следует сказать, что в этой группе больных кожные проявления были менее однородными, чем у больных без ШРЛ. Наиболее общей тенденцией была тенденция к преобладанию атипичных и стертых форм атопического дерматита. Как свидетельствуют значения индекса SCORAD, при ШРЛ клиническая картина атопического дерматита не усугублялась.

Для более точной оценки влияния ШРЛ на клинические проявления атопического дерматита потребовалось проведение анализа в



Рис. 15. Отношения между атопическим дерматитом и шизотипическим расстройством личности

подгруппах больных. Таких подгрупп было выделено две: с тенденцией к совпадению и с тенденцией к чередованию обострений атопического дерматита и ШРЛ.

В случае преимущественного совпадения обострений атопический дерматит проявлялся процессами лихенизации и инфильтрации с образованием группирующихся папул, бляшек, геморрагических корок.

В случае преимущественного чередования обострений проявления атопического дерматита характеризовались значительным полиморфизмом, частичными явлениями экссудации, мокнутия, образованием эрозий и серозно-геморрагических корок. Однако, в отличие от больных без ШРЛ, эти явления были выражены в меньшей степени.

Наличие ШРЛ несколько изменяло и субъективную оценку больными влияния дерматоза на качество их жизни. Если у больных без ШРЛ значение индекса качества жизни чаще всего находилось в пределах 10–20 баллов, то при ШРЛ эта тенденция не наблюдалась, а кроме того, ни одна из возможных оценок (легкое, среднее или выраженное влияние дерматоза на качество жизни) не была явно преобладающей. Этот результат можно объяснить следующим образом. С одной стороны, ШРЛ обычно характеризуется эмоциональным обеднением больного и некоторым повышением порогов реагирования на ряд стрессовых си-

туаций. Кроме того, у больных ШРЛ и при отсутствии дерматоза часто ограничены социальные контакты, а поэтому дерматоз может не восприниматься ими как фактор, ограничивающий социальную активность. Это ведет к тому, что больные «недооценивают» влияние дерматоза на качество жизни; индекс ДИКЖ у них ниже, чем в группе больных без ШРЛ. С другой стороны, в определенных случаях шизотипическое расстройство ведет не к повышению, а к понижению порогов реагирования на стрессовые ситуации, к особой хрупкости и ранимости больных. Это ведет к более эмоциональному отношению к своей болезни, «переоценке» влияния дерматоза на качество жизни. Индекс ДИКЖ в таких случаях оказывается повышенным.

В целом можно выделить три главные особенности клинических проявлений атопического дерматита у больных ШРЛ. Это:

- 1) гетерогенность клинических проявлений;
- 2) повышение доли атипичных клинических форм;
- 3) наличие различий в клинических проявлениях дерматоза у больных с совпадающими и с чередующимися обострениями дерматоза и ШРЛ.

3.8. Особенности клинических проявлений и течения псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством личности

В отличие от атопического дерматита, обострения вульгарного псориаза чаще всего совпадали с обострениями ШРЛ. Больные вульгарным псориазом с сопутствующим ШРЛ также были разделены на подгруппы в зависимости от того, совпадали или нет обострения той и другой болезни. Этих подгрупп было выделено две: с преимущественными совпадениями обострений и без четкой зависимости обострений (больных с чередующимися обострениями не было).

Анализ в подгруппах показал, что у большинства больных с совпадающими обострениями может быть диагностирован псориаз I типа (наследственный). Действительно, практически у всех боль-

ных из этой подгруппы было отмечено значительное повышение уровня ФНО α ; примерно у половины больных также было отмечено повышение уровня ИЛ-1 β . Возраст начала псориатической болезни у всех больных из этой подгруппы приходился на период до 25 лет. У больных без четкой зависимости между обострениями псориаза и обострениями ШРЛ может быть диагностирован псориаз II типа, характеризующийся началом в более позднем возрасте и (в большинстве случаев) нормальными уровнями ФНО α и ИЛ-1 β .

Отношения между псориазом и ШРЛ могут быть представлены в виде следующей диаграммы.



Рис. 16. Отношения между псориазом и шизотипическим расстройством личности

Так же, как и при атопическом дерматите, данная диаграмма отражает лишь основные тенденции в коморбидности дерматоза и ШРЛ.

Наличие ШРЛ определенным образом влияло на клинические проявления псориаза. Но, в отличие от больных атопическим дерматитом, у больных вульгарным псориазом кожные проявления псориаза не столь явно зависели от обострений ШРЛ. Возможно, это связано с тем, что в соответствии с поставленными в нашей работе задачами мы набирали только больных с распространенным вульгарным псориазом, исключая пациентов с другими формами этого дерматоза. Однако, как уже отмечено выше, при наличии

ШРЛ было зарегистрировано несколько больше тяжелых по клиническим проявлениям форм псориаза. Кроме того, как показывают значения индекса ДИКЖ, больные с ШРЛ считали влияние дерматоза на свою жизнь несколько более значимым, чем лица без ШРЛ.

3.9. Особенности клинических проявлений шизотипического расстройства личности у больных atopическим дерматитом и вульгарным псориазом

В своем исследовании мы не ограничились оценкой влияния ШРЛ на проявления atopического дерматита и вульгарного псориаза, но постарались определить и то, как наличие дерматоза влияло на проявления ШРЛ. Однако, поскольку мы не набирали группу больных с ШРЛ без дерматоза, сравнивать наши наблюдения нам пришлось с теми данными, которые имеются в современной литературе.

В МКБ-10 в качестве основных признаков ШРЛ указаны [Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. 2000]:

- 1) неадекватный и/или уплощенный аффект;
- 2) чуждаватые, эксцентричные поведение и внешний вид;
- 3) сокращение контактов с окружающими, социальная самоизоляция;
- 4) определяющие поведение странности во взглядах, магическое мышление, не соответствующее культуральным нормам;
- 5) подозрительность, параноидные идеи;
- 6) навязчивые, без внутреннего сопротивления, размышления дисморфофобического, агрессивного, сексуального и прочего содержания;
- 7) иллюзорное восприятие, дереализация, деперсонализация;
- 8) мышление аморфное, обстоятельное, метафорическое, излишне детализированное, стереотипное, проявляющееся вычурностью речи без выраженной разорванности;
- 9) эпизодические транзиторные квазипсихотические проявления иллюзорного, галлюцинаторного, бредоподобного характера (три или четыре перечисленных признака должны присутст-

воват постоянно или эпизодически как минимум в течение двух лет).

В классификации DSM-IV пизотипическим расстройством личности называют впервые возникающее в подростковом возрасте нарушение социального и межличностного функционирования, которое характеризуется дискомфортом, связанным с недостаточной способностью создавать тесные взаимоотношения с окружающими, когнитивными нарушениями, искажением восприятия и эксцентричностью поведения, которое проявляется в различных жизненных ситуациях и о котором свидетельствуют не менее 5 из следующих симптомов [Каплан Г., Сэдок Б. 1998]:

- 1) идеи отношения;
- 2) необычные убеждения или магическое мышление, которые влияют на поведение и не соответствуют нормам данной субкультуры;
- 3) необычные перцептивные ощущения, включая иллюзии, связанные с собственным телом;
- 4) странность мышления и речи;
- 5) подозрительность или параноидные мысли;
- 6) неадекватность или обеднение эмоций;
- 7) странное или эксцентричное поведение или внешность;
- 8) отсутствие близких друзей;
- 9) чрезмерная тревожность при общении с окружающими.

Как мы покажем в следующих главах, такие симптомы ШРЛ, как склонность к навязчивым размышлениям, подозрительность, стереотипное и обстоятельное мышление, а также дисморфофобия и ограничение социальных контактов, имеют определенное патогенетическое сходство с проявлениями хронических дерматозов (таких, как атопический дерматит и псориаз).

У больных атопическим дерматитом психопатологические проявления чаще, чем у больных псориазом, носили характер внезапности, пароксизмальности. Такая тенденция сохранилась и в группе больных с ШРЛ. Например, больные жаловались на внезапные приступы тревоги, страха, сопровождающиеся сердцебие-

нием, потливостью и другой характерной вегетативной симптоматикой. В целом для ШРЛ пароксизмальность проявлений не характерна. При вульгарном псориазе пароксизмальность расстройств не наблюдалась. При обоих дерматозах было несомненным влияние кожной болезни на самооценку больного, на его готовность контактировать с окружающими. При ШРЛ, как известно, отмечается определенное эмоциональное оскудение больного, ведущее к ограничению социальных контактов. Наличие дерматоза в данном случае оказывало парадоксальный эффект, как бы препятствуя развитию расстройств в эмоционально-волевой сфере, стимулируя эмоциональные переживания. Вместе с тем больные все же стремились к уменьшению социальных контактов, что может быть обусловлено не столько эмоциональным оскудением, сколько переживанием неполноценности вследствие наличия болезни кожи.

Роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в развитии болезней кожи

4.1. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа

В последние годы одним из приоритетных направлений изучения патогенеза кожных болезней стало исследование психо-нейро-иммунных взаимодействий [O'Sullivan R. L. и др. 1998; Brazzini B. и др. 2003; Gieler U. и др. 2003; Lotti T. M. 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-адренокортикальной 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. 2003b; Кинго К. и др. 2003; Курдина М. И. 2005] и атопического дерматита [Свирицевская Е. В. и др. 2003; Матушевская Е. В., Свирицевская Е. В. 2004; Яровинский Б. Г. и др. 2003; Рудых Н. М., Шевчук А. Ю. 2005; Свирицевская Е. В. и др. 2005; Матушевская Е. В. и др. 2006]. Вместе с тем появляется все больше «перекрестных» 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; Сарирон L. и др. 2003; Сарирон L. и др. 2004]. Доказано

присутствие рецепторов к нейромедиаторам (норадреналину) на иммунных клетках, рецепторов к цитокинам и нейропептидам — на кератиноцитах и меланоцитах; продемонстрирована способность клеток кожи (главным образом кератиноцитов) синтезировать практически все пептидные гормоны гипоталамо-адренокортикальной 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.

Действительно, кожа может принимать активное участие в реакции организма на стресс и регуляции психических функций [Panconesi E., Hautmann G. 1996; Misery L. 1997; Slominski A. и др. 1999; Slominski A. и др. 2000a]. Кожа является органом, обладающим не только нейрогормональными, но и иммунными функциями: в настоящее время ее рассматривают как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий лимфоцитам оптимальное окружение и условия для реализации иммунного ответа [Катунина О. Р. 2005a].

Применение иммуноцитохимических методов позволило современным исследователям продемонстрировать наличие в различных структурах кожи рецепторов ко многим биологически активным веществам — медиаторам, пептидам, гормонам.

В коже присутствуют М- и Н-холинорецепторы [Grando S. A., Horton R. M. 1997; Grando S. 1997], адренорецепторы [Goldsmith L. A. 1991; Schallreuter K. U. и др. 1995; Steinkraus V. и др. 1996], рецепторы серотонина [Theoharides T. C. 1996; Carlton S. M., Coggeshall R. E. 1997; Bos J. D. 1997; Plotnikoff N. P. и др. 1999], рецепторы глутамата и аспартата [Genever P. G. и др. 1999], рецепторы гистамина (H₁, H₂, H₃) [Theoharides T. C. 1996; Bos J. D. 1997; Shinoda S. и др. 1998; Albanesi C. и др. 1998; Singh L. K. и др. 1999; Koizumi H., Ohkawara A. 1999], рецепторы практически для всех пептидных гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы — производных проопиомеланокортина (АКТГ, МСГ), опиоидных пептидов (эндорфинов, энкефалинов), кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) и урокортина [Besedovsky H. O., Del Rey A. 1996; Bos J. D. 1997; Nissen J. B., Kragballe K. 1997; Aguilera G. 1998; Bigliardi P. L. и др. 1998; Fleisher-Berkovich Rimon S. G., Danon A. 1998; Luger T. A. и др. 1998; Nord-

lund J. J. и др. 1998; Roloff B. и др. 1998; Van Der Kraan M. и др. 1998; Slominski A. и др. 1999; Perrin M. H., Vale W. 1999; Luger T. A. и др. 1999; Plotnikoff N. P. и др. 1999; Slominski A. и др. 2000a].

Кроме того, в коже обнаружены рецепторы нейрокининов, которые могут активироваться как веществом P, так и нейрокининами A и B, рецепторы пептида, ассоциированного с геном кальцитонина (CGRP — calcitonin gene-related peptide), рецепторы вазоактивного интестинального пептида (ВИП), а также рецепторы к фактору роста нейронов и другим нейротрофинам, рецепторы соматостатина, рецепторы нейропептида Y [Takahashi K. T. и др. 1993; Panconesi E., Hautmann G. 1996; Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Botchkarev V. A. и др. 1998; Liang Y., Johnansson O. 1998; Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999; Botchkarev V. A. и др. 1999; Torii H. и др. 1999].

Наконец, в коже присутствуют рецепторы глюкокортикоидов [Grando S. A. 1993; Sèrres M. и др. 1996], минералокортикоидов [Kenough S. и др. 1994], половых стероидных гормонов [Grando S. A. 1993; Jee S.-H. и др. 1994; Wilson C. M., McPhaul M. J. 1996; Tado-koro T. и др. 1997; Wallace M. L., Smoller B. R. 1998].

В то же время доказано, что и сама кожа способна синтезировать многие из перечисленных биологически активных веществ, что позволяет считать кожу органом, влияющим на нейроэндокринную регуляцию функций организма. В коже синтезируются: ацетилхолин [Grando S. 1997], катехоламины [Schallreuter K. U. 1995; Chang Y. T. и др. 1996; Chang Y. T. и др. 1997], серотонин [Johansson O. и др. 1998], глутамат и аспартат [Nordlind K. и др. 1993], нейропептиды — ПОМК и его производные (АКТГ, α -МСГ, β -МСГ, β -эндорфин) [Teofoli P. и др. 1997; Nagahata M. и др. 1998; Slominski A. и др. 2000a], мет- и лей-энкефалины, [Polakiewicz R. D. и др. 1992; Nissen J. B. и др. 1997; Nissen J. B. и др. 1998], КРФ и урокортин [Slominski A. и др. 1995; Bamberger C. M. и др. 1998; Slominski A. и др. 1998; Slominski A. и др. 2000c], а также вещество P, нейрокинин A, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина, ВИП, нейропептид Y, соматостатин, галанин, предсердный натрийуретический пептид, брадикинин, холецистокинин, гастрин-рилизинг пептид [Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др.

1998], нейротрофины [Yaar M. и др. 1994; Botchkarev V. A. и др. 1998], стероидные гормоны [Slominski A., Wortsman J. 2000].

Наличие в коже (на кератиноцитах, меланоцитах, клетках кожных желез, иммунных клетках, на различных образованиях дермы) рецепторов к медиаторам, пептидам, гормонам обеспечивает нейро-эндокринную 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) [Сергеев Ю. В. (ред) 2002], серотонин [Goldsmith L. A. 1991; Theoharides T. C. 1996; Bos J. D. 1997; Plotnikoff N. P. и др. 1999], КРФ и урокортин (правда, возможно и противоотечное действие КРФ) [Slominski A. и др. 2000a], нейрокинин А и вещество Р [Theoharides T. C. 1996; Bos J. D. 1997; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999, Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998], пептид, ассоциированный с геном кальцитонина [Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999], ВИП [Bos J. D. 1997; Misery L. 1997; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999] (хотя кожное его введение вызывает небольшое сокращение прилива крови к месту введения [Panconesi E., Hautmann G 1996]).

Противовоспалительное действие в коже способны оказывать ацетилхолин [Сергеев Ю. В. (ред) 2002], норадреналин (путем активации β -адренорецепторов) [Ding Z. Q. и др. 1995; Harada K. и др. 1996; Steinkraus V. и др. 1996; Bissonnette E. Y., Befus A. D. 1997], АКТГ и α -МСГ [Slominski A. и др. 2000a; Luger T. A. и др. 1997; Luger T. A. и др. 1998; Luger T. A. и др. 1999; Brazzini B. и др. 2003], β -эндорфин и энкефалины [Bos J. D. 1997; Besedovsky H. O., Del Rey A. 1996; Plotnikoff N. P. и др. 1999], нейропептид Y [Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1998; Misery L. 1997, 1998; Takahashi K. T. и др. 1993], кортикостероиды [Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л. 1998; Короткий Н. Г., Таганов А. В. 2000; Короткий Н. Г. и др. 2001b; Снегова Н. Ф. и др. 2002].

Следует, однако, 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 такие вещества, как ацетилхолин (путем активации Н-холинорецепторов) [Grando S. A., Horton R. M. 1997; Grando S. и др. 1996; Grando S. 1997], норадреналин (путем активации β -адренорецепторов) [Goldsmith L. A. 1991; Schallreuter K. U. и др. 1995], серотонин [Maurer M. и др. 1997], гистамин [Koizumi H., Ohkawara A. 1999], МСГ [Slominski A. и др. 2000a], вещество Р, нейрокинины А и В [Goldsmith L. A. 1991; Bos J. D. 1997; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999; Misery L. 1997; O'Sullivan R. L. и др. 1998], пептид, ассоциированный с геном кальцитонина [Takahashi K. T. и др. 1993], ВИП [Bos J. D. 1997; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999; Misery L. 1998; O'Sullivan R. L. и др. 1998; Takahashi K. T. и др. 1993; Torii H. и др. 1999], нейротрофины [Bos J. D. 1997; Rossi R., Johansson O. 1998; Scholzen T. E. и др. 1999, Botchkarev V. A. и др. 1998]. Тормозят пролиферацию кератиноцитов мет- и лей-энкефалины [Nissen J. B., Kragballe K. 1997], КРФ и урокортин [Slominski A. и др. 2000c], кортикостероиды [Короткий Н. Г., Таганов А. В. 2000].

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

Получение научно обоснованных данных о связях кожи как с иммунной системой, так и с нервной системой и психикой, позволило современным исследователям ставить перед собой принципиально новые задачи. Такова, например, задача анализа «поведения» дерматоза при конкретных психических заболеваниях. Лишь недавно стали появляться исследования, посвященные изучению клинических проявлений и иммунных нарушений при атопическом дерматите и псориазе у больных с сопутствующими психическими расстройствами [Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005a; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005d; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005d; Павлова О. В. 2006; Воронина Я. Ю. 2006; Юсупова Л. А., Хафизьянова Р. Х. 2006b].

4.2. Иммунная система и психика

В настоящее время активно исследуются иммунные механизмы развития психических болезней — таких, как депрессия, шизофрения, тревожные и обсессивно-компульсивные расстройства [Maes M. и др. 1998; Ключник Т. П. и др. 1999; Ветлугина Т. П. 2000; Kronfol Z.,

Remick D. G. 2000; Raymond N. C. и др. 2000; Найденова Н. Н. и др. 2001; Kaminska T. и др. 2001; Arnold P. D., Richter M. A. 2001; Skurkovich S. V. и др. 2002; Коляскина Г. И. и др. 2003; Capuron L. и др. 2003; Miyamoto S. и др. 2003; Capuron L. и др. 2004; 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].

Напоминаем, что 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 представляют собой эволюционно более древнюю систему реактивности организма по сравнению с нервной; ответ, опосредуемый нервной системой, *быстрее*, чем иммунный ответ, и является наиболее направленным.

В нашем исследовании впервые была получена возможность сопоставить иммунные нарушения у больных дерматозами (АД и РВП) при наличии и при отсутствии 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. Анализ всех этих результатов приводится в соответствующих разделах работы. Здесь нам было необходимо лишь отметить факт несомненной связи иммунологических показателей, состояния кожи и психического статуса обследованных больных.

Руководствуясь результатами собственных исследований и данными литературы, мы постараемся схематически изобразить взаимосвязи между функциональной активностью ряда цитокинов и некоторыми симптомами психических расстройств (см. рис. 17 на с. 148).

В иммунопатогенезе таких психических расстройств, как депрессия, преобладают реакции Th1-типа. Повышенная продукция ИЛ-2 и других провоспалительных цитокинов способствует усилению

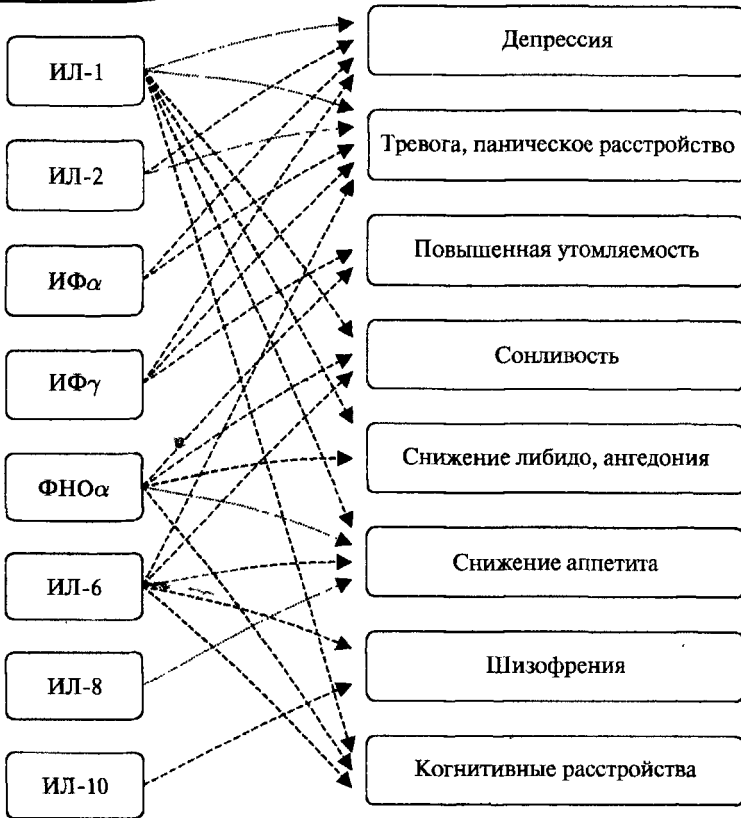


Рис. 17. Взаимосвязи между функциональной активностью некоторых цитокинов и некоторыми проявлениями психических расстройств. Мелким пунктиром обозначены эффекты, предполагаемые или выраженные незначительно

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 провоспалительно-

го 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. Вместе с тем на самих Th2-лимфоцитах, в отличие от Th1-лимфоцитов, β -адренорецепторов нет, так что прямого действия на Th2-клетки катехоламины не оказывают [Sanders V. M. и др. 1997]. 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-реакциями). 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.

Псориаз, в отличие от атопического дерматита, характеризуется преобладанием Th1-реакций и депрессии, что согласуется с данными о недостаточной активности симпатической нервной системы при этом дерматозе. В любом случае очевидна связь дерматоза с психическими и нейро-эндокринными нарушениями.

Дефицит 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 следующем рисунке (см. рис. 18).

В последние годы иммунному статусу больных депрессией посвящается много исследований. Обнаружено, что профиль цитоки-

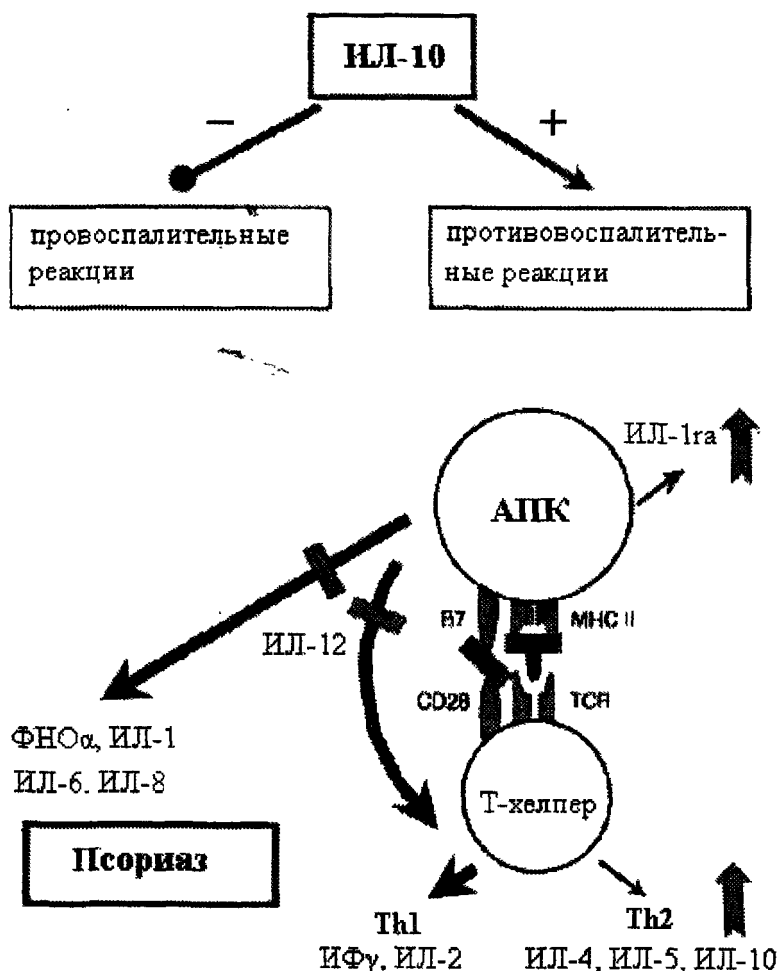


Рис. 18. Нарушение Th1/Th2-баланса при псориазе и действие ИЛ-10 (приводится по статье: [Asadullah K. и др. 1999]). ИЛ-10 ингибирует продукцию ИЛ-12 антиген-презентирующими клетками и вызывает переключение с Th1-реакций на Th2-реакции

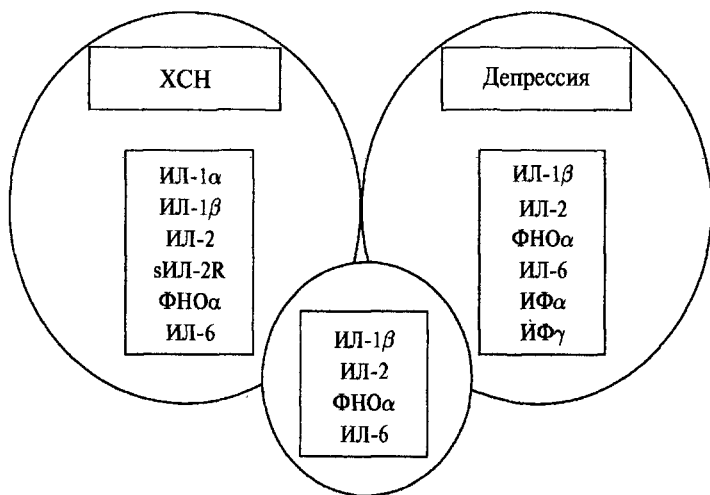


Рис. 19. Провоспалительные цитокины, вовлеченные в патогенез хронической сердечной недостаточности (XCH) и депрессии (приводится по статье: [Pasic J. и др. 2003]). ИЛ — интерлейкины, sИЛ-2R — растворимые рецепторы ИЛ-2, ФНОα — фактор некроза опухоли α, ИФ — интерфероны

нов 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 псориазом отмечаются признаки синдрома ранней реполяризации желудочков, который может быть проявлением системной дезорганизации соединительной ткани [Бутов Ю. С. и др. 2000a]. Отметим также, что сердце является органом, продуцирующим ФНОα — один из главных цитокинов воспаления. Этот цитокин, оказывая ингибирующее действие на выброс норадреналина в сердечной ткани, может вызывать дисфункцию и гибель кардиомиоцитов при ишемии, сепсисе, хронической сердечной недостаточности [Elenkov I. J. и др. 2000]. Очевидна связь данных процессов с Th1-реакциями, которая подтверждается, между прочим, и эффективностью антидепрессантов в лечении кардиологических больных [Ромасенко Л. В., Тихонова Т. Н. 2004]. Как и всегда, в таких случаях имеет место *пато-*

генетическое, а отнюдь не симптоматическое действие психотропного препарата.

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 Т-лимфоцитов, накопление аутоагрессивных клонов В-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 выраженной депрессивной симптоматикой (а при депрессии, как уже было сказано, преобладают Th1-реакции); как и в других случаях, здесь можно предполагать взаимную компенсацию противоположных по своему патогенезу процессов.

Надо также подчеркнуть существование обратной связи между психическими расстройствами и иммунными нарушениями. Наличие такой связи обуславливает сложную картину иммунопатогенеза психических заболеваний и невозможность однозначной интерпретации изменений цитокинового профиля как причины либо следствия нарушений психики. О том, как психические факторы (в частности, тревога, стресс) влияют на Th1/Th2-баланс, будет сказано ниже.

4.3. Особенности иммунопатогенеза атопического дерматита у больных с сопутствующими психическими расстройствами

В главе 1 мы привели подробные данные о психических расстройствах у больных атопическим дерматитом. Эти данные, как и результаты наших собственных исследований, позволяют предположить, что за высокой частотой случаев коморбидности некоторых психических расстройств и атопического дерматита стоит определенная общность их патогенеза. Высказывавшиеся ранее предположения о том, будто многие психические расстройства у больных дерматозами (например, депрессии) могут просто объясняться психологической реакцией человека на наличие у него заболевания кожи, должны быть признаны не соответствующими современной науке. Конечно, травмирующее действие факта заболевания на психику нельзя недооценивать. Но квалифицировать психические расстройства у больных дерматозами только как реактивные — значит оставлять открытым вопрос о том, *почему* психика больного при конкретном дерматозе способна на одну и не способна на какую-либо другую реакцию.

Одним из основных психических расстройств у больных атопическим дерматитом является тревожно-депрессивный синдром, характеризующийся, судя по приведенной выше схеме, преобладанием Th1-реакций. Однако атопический дерматит является заболеванием, основную роль в развитии которого (преимущественно в острую фазу) играют Th2-реакции. Данное противоречие снимается, если учесть, что, по нашим наблюдениям, психические расстройства при атопическом дерматите часто имеют пароксизмальный характер (внезапные приступы тревоги, зуд). Альтернативные формы иммунных реакций участвуют в различных фазах пароксизмальных расстройств (которым соответствуют ранняя и поздняя фазы аллергического/иммунного ответа). Можно утверждать, что состояние тревоги (как и состояние депрессии) является неоднородным с иммунологической и нейрофизиологической точки зрения: в отличие от «чистой» депрессии, тревога в начальных своих фазах связана именно с Th2-реакциями (в частности, это обуслов-

лено повышением активности катехоламинов, о чем говорилось выше). Кроме того, в течении любой реакции имеет место механизм обратной связи. Как уже говорилось, так называемая «соматизация» тревоги, трансформация ее в кожные проявления может быть связана с переключением $Th_2 \rightarrow Th_1$.

При атопическом дерматите, по нашим данным, тревога выражена в большей мере, чем депрессия, а ситуативная тревожность больше, чем конституциональная. При наличии ШРЛ эти закономерности сохраняются. Тенденция к чередованию обострений атопического дерматита и ШРЛ, возможно, связана с давно подмеченным учеными биологическим антагонизмом пароксизмальных расстройств и расстройств круга шизофрении.

Сходство иммунопатогенеза атопического дерматита и ШРЛ заключается в преобладании пути дифференцировки Th_0 -клеток по типу Th_2 . Различия заключаются в том, что для ШРЛ свойственно повышение уровня IgM , в то время как при атопическом дерматите имеется тенденция к снижению уровней IgA , IgG , IgM .

Из показателей иммунного статуса больных атопическим дерматитом с сопутствующим ШРЛ прежде всего обращает на себя внимание более высокий иммунорегуляторный индекс, чем у больных без ШРЛ. Имеются данные о протекании как Th_2 -, так и Th_1 -реакций. Достаточно высокая неоднородность иммунологических показателей в группе снижается при проведении анализа отдельно в подгруппах с различными типами течения дерматоза. Как уже отмечено выше, такой анализ позволяет констатировать преобладание эндогенного типа атопического дерматита при совпадении обострений дерматоза и ШРЛ и экзогенного типа — при альтернирующем течении.

4.4. Особенности иммунопатогенеза псориаза у больных с сопутствующими психическими расстройствами

Судя по результатам собственных наблюдений и данным, полученным другими авторами, для больных псориазом в основном характерны высокая личностная тревожность и склонность к депрессии. Это говорит об отсутствии принципиальных различий в пси-

хопатологическом профиле больных атопическим дерматитом и больных псориазом, точнее — об отсутствии таких психопатологических нарушений, которые были бы специфичны для одного дерматоза и не встречались бы при другом. Однако на уровне иммунной системы для атопического дерматита свойственны преобладание реакций немедленного типа и Th2-ответ, а для псориаза — преобладание реакций замедленного типа и Th1-ответ. С различиями в иммунопатогенезе этих дерматозов должны быть связаны и различия в психическом статусе больных. Такие различия, действительно, существуют, и в первую очередь они заключаются в том, что для психических расстройств при псориазе менее характерна пароксизмальность, присущая психическим расстройствам при атопическом дерматите.

При псориазе, по нашим наблюдениям, депрессия преобладает над тревогой, а конституциональная тревожность выше, чем реактивная. Эти данные вполне согласуются с известными фактами недостаточной активности симпатической нервной системы при псориазе.

При псориазе и ШРЛ имеются как сходные, так и различные иммунные нарушения.

Псориаз и ШРЛ сходны по следующим признакам:

- 1) изменение функций Т-клеточного звена иммунитета,
- 2) повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ-1 β),
- 3) изменение функций нейтрофилов (тенденция к гиперфункции).

Псориаз и ШРЛ различаются по следующим признакам:

- 1) при псориазе преобладают Th1-реакции и клеточный иммунный ответ, в то время как при ШРЛ имеется тенденция к Th2-реакциям и гуморальному иммунному ответу;
- 2) при псориазе повышается уровень IgA и IgG (концентрация IgM может не изменяться), а при ШРЛ повышается уровень IgM и снижается уровень IgA.

Указанные различия имеют существенное значение для понимания патогенеза того и другого заболевания. Нет сомнения в том, что в развитии псориаза и ШРЛ участвуют и реакции Th1-типа, и реакции Th2-типа. В настоящее время уже доказано, что при обоих заболеваниях имеет место иммунное поражение собственных тка-

ней организма. При этом в патогенезе псориаза наибольшее значение имеют реакции замедленного, а в патогенезе ШРЛ — реакции немедленного типа. Следует также добавить, что, несмотря на большое количество публикаций по данной проблеме, иммунопатогенез психических расстройств значительно менее изучен, чем иммунопатогенез дерматозов.

Различие в преобладающем пути дифференцировки Th0-клеток при псориазе и ШРЛ не препятствует случаям коморбидности данных заболеваний. Более того, как мы отметили, обострения псориаза и ШРЛ часто совпадают. Здесь следует также подчеркнуть упомянутую выше возможность присутствия у больного симптомов шизофрении (характеризующейся сдвигом в сторону Th2-реакций) и симптомов депрессии (характеризующейся сдвигом в сторону Th1-реакций). Объяснение этим явлениям будет дано ниже. Здесь же можно сформулировать наиболее общее положение по поводу сочетания ШРЛ и псориаза. При псориазе преобладают местные клеточные реакции, Th1-лимфоциты избыточно инфильтрируют кожу, а в крови при этом отмечается существенный дефицит T-клеток (как при шизофрении и ШРЛ). Этим можно объяснить как сходства, так и различия в иммунном статусе больных псориазом и ШРЛ (при атопическом дерматите ситуация во многом противоположная). Можно предполагать, что тенденция к совпадению обострений псориаза и ШРЛ отражает биологический защитный механизм их взаимной компенсации: псориаз может быть фактором сдерживания ШРЛ, «уводящим» T-хелперы в кожу и, тем самым, вызывающим нормализацию иммунорегуляторного индекса, повышенного при ШРЛ.

Профиль иммуноглобулинов при псориазе и ШРЛ различается. Известно о выработке IgA-антител к кератиноцитам и синовиоцитам при псориазе; считается, что IgA может быть отнесен к системным факторам патогенеза псориазической болезни и служить тестом при оценке течения заболевания и эффективности лечения [Перехрестенко А. П. 2000]. IgA — основной вид иммуноглобулинов, участвующих в местном иммунном ответе [Долгих В. Т. 2003]. Наиболее существенные изменения профиля иммуноглобулинов при ШРЛ, в отличие от псориаза, касаются содержания IgM. Это наиболее «ранние» из всех видов иммуноглобулинов; они синтезируются

В-клетками до переключения на синтез других видов антител [Долгих В. Т. 2003].

Иммунный профиль обследованных больных вульгарным псориазом с сопутствующим ШРЛ имел определенные особенности, среди которых прежде всего следует отметить меньшую однородность результатов. Кроме того, как уже отмечено, в данной группе у меньшей части больных были выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов, а иммунорегуляторный индекс оказался нормальным. Не было отмечено типичного для псориаза повышения уровня IgA и IgG, но было зарегистрировано повышение уровня IgM. Анализ в подгруппах, как сказано выше, позволяет констатировать преобладание псориаза I типа при совпадении обострений дерматоза и ШРЛ и псориаза II типа при отсутствии каких-либо закономерностей в их совместном течении.

4.5. Местные и системные иммунные реакции при атопическом дерматите и псориазе у больных с сопутствующими психическими расстройствами

Известно, что местные и системные эффекты многих биологически активных веществ различаются и в ряде ситуаций могут быть противоположными. Например, местное введение ИФγ утяжеляет псориагический процесс (способствуя Th1-реакциям), а системное часто облегчает [Шегай М. М. и др. 1998]; на уровне кожи катехоламины могут способствовать Th1-реакциям, а на системном уровне обладают противовоспалительным действием [Elenkov I. J. и др. 2000]. На уровне кожи ИЛ-8 способствует хемотаксису нейтрофилов, но при повышении концентрации этого цитокина в крови он вызывает противоположный эффект [Kronfol Z., Remick D. G. 2000].

Кроме того, концентрация многих веществ в коже и в сыворотке крови в условиях болезни часто значительно различается (это касается и количества активированных клеток). Например, известно, что при псориазе повышенная продукция цитокинов наиболее отчетливо отражается на их содержании в «эпицентре» и в зоне воспалительного микроокружения, не всегда соответствуя изменени-

ям в периферической крови [Довжанский С. И., Пинсон И. Я. 2006]. Сходная ситуация отмечается при атопическом дерматите, для которого характерна обратная связь между тяжестью заболевания и продукцией цитокинов, объясняемая миграцией активированных Th2-клеток в кожу [Матушевская Е. В. и др. 2006].

Вопрос о разграничении местных (кожных) и системных реакций важен в связи с тем, что в условиях дерматоза могут сочетаться два пути дифференцировки Th0-клеток, что приводит к одновременному присутствию признаков Th1- и Th2-реакций (например, к сочетанию псориазического поражения кожи с ШРЛ, сочетанию атопического дерматита с депрессией). Учитывая выделенные нами типы течения атопического дерматита и псориаза у больных с сопутствующим ШРЛ, можно прийти к следующему заключению. Расстройства, требующие однородных иммунных сдвигов, имеют тенденцию к чередованию (таковы обострения атопического дерматита и ШРЛ, для которых характерны Th2-реакции). Расстройства, связанные с разными по своей природе иммунными сдвигами, могут совпадать (как происходит при псориазе у больных с ШРЛ). В этом случае на местном и на системном уровне будут наблюдаться неоднородные, неодинаковые по своей природе нарушения.

4.6. Нейро-иммунные механизмы тревоги и депрессии и Th1/Th2-баланс

Нейро-иммунные механизмы тревоги и депрессии тесно связаны с Th1/Th2-балансом.

Сдвиг в сторону Th1-пути и выработка провоспалительных цитокинов ведут к стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной 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 (по механизму, рассмотренному в предыдущих разделах) дефицит серотонина. Наблюдаемый при депрессии дефицит серотонина снижает чувствительность рецепторов кортизола в

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. В свою очередь, длительное состояние тревоги способствует повышению уровня серотонина и восстановлению отрицательной обратной связи между КРФ и кортизолом [Козловский В. Л. 2002; Нуллер Ю. Л. 2002].

Существенная роль КРФ в регуляции кожных реакций подробно рассмотрена А. Slominski, выдвинувшим гипотезу о существовании организованной системы, опосредующей участие кожи в реакции организма на стресс [Slominski A. и др. 1993; Slominski A. и др. 1999; Slominski A. и др. 2000a].

Следует отметить, что роль патофизиологических механизмов тревоги в развитии болезней кожи исследователи подчеркивали давно [Carrie S. A., Carrie E. V. 1978]. Тревогой обычно называют эмоциональные переживания, обусловленные ожиданием чего-то опасного, имеющие диффузный характер, не связанные с конкретными событиями. Клинически тревога выражается неосознанным, беспредметным чувством внутреннего напряжения, беспокойством, диффузными опасениями, ощущением беспомощности, неуверенности в себе и др. [Гиндикин В. Я. 1997]. При наличии тревоги на физиологическом уровне фиксируются учащение дыхания, усиление сердцебиения, увеличение кровотока, повышение артериального давления, возрастание общей возбудимости, снижение порога чувствительности. Тревога является неспецифической реакцией организма на происходящие в нем или в окружающей среде изменения.

Тревожность — это личностная черта, проявляющаяся в легком и частом возникновении состояний тревоги. Тревожность связана с наследственно закрепленными свойствами нервной, эндокринной и других систем, но может инициироваться влиянием окружения в процессе онтогенеза, прежде всего в силу нарушения форм внутри- и межличностного общения, например между родителями и детьми.

Известно, что состояние тревоги связано с патологической инертностью тех или иных функциональных образований в центральной нервной системе (при повышенной возбудимости, чем и объясняется ее близость к пароксизмальным расстройствам), а также с изменением активности ряда веществ — нейромедиаторов

(адреналина, норадреналина, серотонина, дофамина), нейропептидов и гормонов (АКТГ, КРФ, кортикостероидов и др.). Указанные вещества регулируют деятельность иммунной системы, причем между их активностью и концентрацией цитокинов в крови существует взаимная зависимость. Например, норадреналин способен ингибировать продукцию воспалительных цитокинов (ИЛ-12, ФНО α , ИФ γ) и стимулировать продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Тем самым, системное действие катехоламинов заключается в селективном подавлении Th1-ответа и стимуляции переключения иммунной системы на Th2-ответ (ср. относительное повышение активности норадреналина при атопическом дерматите). Однако в локальных реакциях и при определенных условиях (например, во время стресса) катехоламины могут стимулировать местный иммунный ответ, индуцируя продукцию ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-8 [Elenkov I. J. и др. 2000].

В начальном периоде острого стресса повышается активность биосинтеза ИЛ-1, ИЛ-3, ИФ α , ФНО α [Куликова Т. Ю., Гурина О. И. 2004]. Под влиянием кортикостероидов снижается число макрофагов и моноцитов в крови, происходит лизис Т-клеток, тормозится продукция цитокинов. Они, в свою очередь, регулируют функции гипоталамо-адреноренальной системы. ИЛ-1 и ФНО α стимулируют высвобождение КРФ. Системное введение ИЛ-1 и ИЛ-6 вызывает рост концентрации АКТГ и кортикостероидов. Введение ИЛ-1 усиливает экспрессию мРНК КРФ в медиальном гипоталамусе и мРНК АКТГ в гипофизе. ИЛ-6 стимулирует высвобождение АКТГ [Филаретов А. А. и др. 1994].

В развитии состояния тревоги участвуют практически все медиаторные системы. Наибольшее значение имеет дисбаланс между возбуждающими и тормозными системами. К возбуждающим системам относится система аминокислотных медиаторов (аспартат, глутамат), к тормозным — ГАМК-ергическая система (и сопряженная с ней система бензодиазепиновых рецепторов), а также опиатная система. Кроме того, при тревоге изменяется концентрация и активность адреналина, серотонина, дофамина. Мы подробно рассматривали это в соответствующих разделах работы. Нейрогуморальные изменения могут либо проявляться в вегетативных и иммунных нарушениях, обретающих по законам деятельности

функциональной системы стереотипный характер, либо сохраняться в виде патологически инертных процессов, определяющих возможность вегетативной и иммунной реакции на практически индифферентный раздражитель.

Обобщая сказанное выше, можно представить связи между механизмами развития тревоги и депрессии у больных хроническими дерматозами и Th1/Th2-балансом в виде следующей схемы (см. рис. 20).

Многие исследователи, занимающиеся изучением патогенеза кожных болезней, связывали его с преобладающими нарушениями

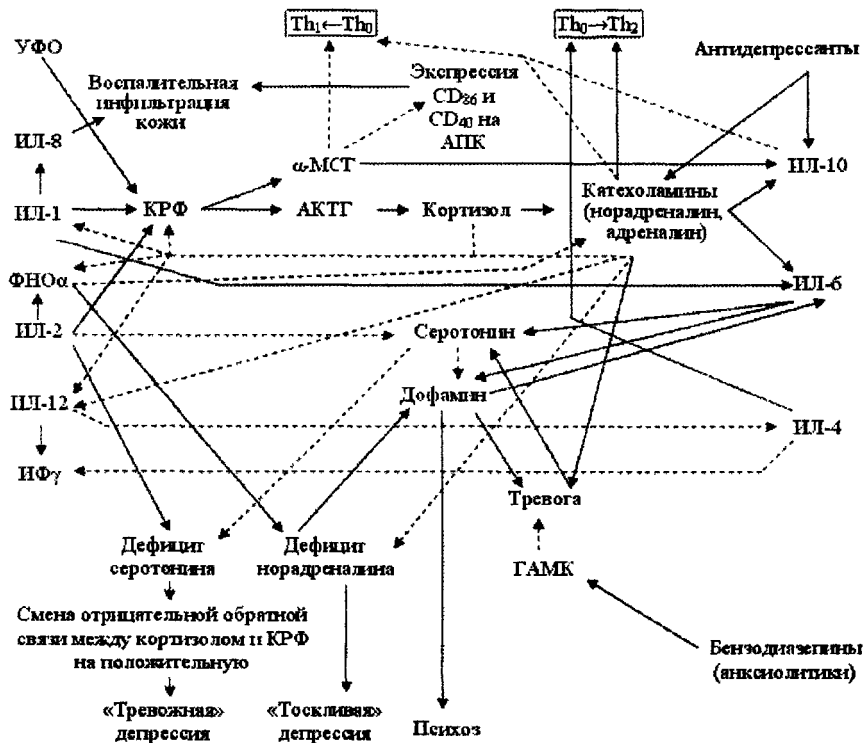


Рис. 20. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и Th1/Th2-баланс. Сплошными стрелками обозначены стимулирующие, пунктирными — ингибирующие эффекты. Во избежание перегрузки рисунка на нем отмечены лишь наиболее важные биологически активные вещества и связи между ними. Следует также иметь в виду, что эффект некоторых веществ в определенных ситуациях может сменяться на противоположный

в той или иной системе организма — например, иммунной, нервной, эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой. Кроме того, уже давно подчеркивалось наличие у многих больных дерматозами тех или иных психических расстройств. Однако вопрос о том, как связаны между собой расстройства в различных системах и в психической сфере, до последнего времени оставался одним из труднейших вопросов дерматологии. Одни исследователи утверждали, что «первично» нарушение в иммунной системе, другие то же самое говорили о нервной, третьи — о пищеварительной системе, четвертые — о психической сфере больных.

Современное состояние медицинской науки требует перенесения акцента исследования с отдельных систем организма на межсистемные связи, позволяющего трактовать и психические, и соматические расстройства как проявления общего патологического процесса, затрагивающего интегративные системы организма. Например, депрессию при псориазе до сих пор часто считают вторичным расстройством, реакцией личности на наличие кожной болезни. Однако в последние годы было доказано, что при депрессии в иммунной системе отмечаются нарушения, близкие к нарушениям при псориазе: и депрессия, и псориаз характеризуются нарушением Th1/Th2-баланса со сдвигом в сторону Th1-реакций, характеризующихся повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИФ γ и др.). Поэтому, вместо того, чтобы говорить о вторичности депрессии по отношению к дерматозу, целесообразно считать и депрессию, и псориатический процесс проявлением общего патогенетического механизма, затрагивающего иммунную, нервную, эндокринную системы и психическую сферу больных. При атопическом дерматите, в отличие от псориаза, над депрессией преобладает тревога, а на уровне иммунной системы наблюдается сдвиг в сторону Th2-реакций, характеризующихся повышением содержания в крови противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.). Можно было бы считать тревогу причиной или следствием дерматоза. Однако, по последним данным, в нейроиммунных механизмах развития тревоги существенную роль играют именно Th2-реакции. Поэтому и тревога, и дерматоз оказываются связанными причинно-следственной связью не друг с другом, а с общим патологическим процессом, протекающим в организме.

Общебиологические механизмы развития психосоматических дерматозов

5.1. Механизмы психосоматических реакций с точки зрения теории функциональной системы

К важнейшим достижениям отечественной науки принадлежит разработанная академиком П. К. Анохиным теория функциональной системы. Эта система представляет собой широкое функциональное объединение значительного числа физиологических компонентов (различно локализованных структур и процессов, например — относящихся к коже, мозгу, сердцу и т. д.), в котором происходит постоянная сигнализация о результате действия с целью получения определенного приспособительного эффекта, необходимого в данный момент в интересах организма. Это достигается за счет таких механизмов, как:

- 1) афферентный синтез поступающей информации;
- 2) принятие решения с одновременным построением афферентной модели ожидаемого результата — акцептора результатов действия;
- 3) реальное осуществление решения в действии;
- 4) организация обратной афферентации, за счет которой оказывается возможным сличение прогноза и полученных результатов действия.

Функциональные системы складываются из динамически мобилизуемых систем в масштабе целостного организма; даже анатомически отдаленные структуры и физиологические процессы могут вовлекаться в них в любых сочетаниях. В свете этой теории любое эмоциональное состояние (например, тревога) может рассматриваться как целостная функциональная система со всеми присущими ей закономерностями [Анохин П. К. 1980].

Эмоциональные реакции, будучи первым звеном в цепи приспособительных процессов, охватывают весь организм и позволяют ему быстро отвечать на любые воздействия окружающей среды. Функции эмоций сводятся к модификации энергетических ресурсов организма, формированию тенденции к поддержанию или устранению контакта с воздействующим фактором, а также организации специфических форм поведения, соответствующих особенностям воздействующего фактора. Анализ физиологической организации эмоциональных состояний свидетельствует об одинаковой правомерности выделения двух рядов явлений: эффекторного выражения того или иного эмоционального состояния (в виде всевозможных соматических изменений) и его субъективного ощущения (например, чувства подавленности и тоски, тревоги и внутреннего беспокойства) [Анохин П. К. 1980].

Физиологическими коррелятами отрицательных эмоциональных состояний или реакций являются повышение системного артериального давления или учащение дыхания, изменение тонуса мочевого пузыря или секреторной и моторной активности пищеварительного тракта, напряжение скелетной мускулатуры и увеличение свертываемости крови. В конфликтных ситуациях формируется постоянное отрицательное эмоциональное возбуждение; это создает угрозу длительного последствия, суммации эмоционального возбуждения и распространения его эффекта на мозговые структуры и висцеральные функции. Чем сильнее или продолжительнее воздействие отрицательных эмоций, тем более значительны и стойки висцеро-вегетативные нарушения, тем больше оснований для хронификации психосоматических расстройств и соответственно ипохондрического развития личности. Торможение висцеро-вегетативных реакций (например, средствами психофармакотерапии и психотерапии) уменьшает интенсивность негативных эмоций, что меняет в

свою очередь и все поведение человека [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

Как отмечали многие исследователи (см. главу 1), развитие или обострение кожного заболевания (как, впрочем, и ряда других болезней) может связываться с крайне разнообразными условно-патогенными факторами, как психоэмоциональными, так и физическими, механическими, биологическими и т. д. (от обычной простуды до переживания тяжелой утраты), что нередко создает впечатление о неспецифичности «пускового» воздействия. Это разнообразие факторов вполне объяснимо. Согласно теории П. К. Анохина, программа афферентных процессов, формирующих любой физиологический акт, состоит из четырех компонентов. Это:

- 1) доминирующая мотивация,
- 2) обстановочная афферентация (общая совокупность стимулов, поступающих в данный момент из внешней и внутренней среды),
- 3) пусковая афферентация,
- 4) память.

Любое изменение порядка и последовательности указанных компонентов приводит к дезорганизации всей функциональной системы. Именно поэтому в роли пускового фактора, вызывающего смену положительной эмоции на отрицательную, может оказаться практически любой экстеро- или интероцептивный раздражитель. И, соответственно, в функциональную систему может включаться любой орган независимо от того, каким был пусковой фактор, с чем связано множество облиций психосоматических расстройств.

В раздроблении эффлекторного комплекса эмоциональной реакции, т. е. в выборе ею того или иного висцеровегетативного пути (поражение желудка, сердца, кожи и т. д.), наибольшую роль играют корковые импульсы. В связи с этим необходимо отметить роль, которую в развитии психосоматических болезней играют механизмы сознательного или неосознаваемого контролирования человеком своего поведения. Согласно современным исследованиям, психогенные функциональные расстройства значительно реже встречаются в малоцивилизованных обществах по сравнению с цивилизованными [Зинченко Ю. П. 1998; Тхостов А. Ш. 2002]. В качестве примера можно привести факт крайне редкой встречаемости таких

болезней, как псориаз, у североамериканских и южноамериканских индейцев [Федоров С. М. 2001].

Указанные данные проясняют закономерность все большей соматизации депрессий, отмечаемой во всех цивилизованных странах. Возросшая в процессе эволюции роль кортикальных связей позволяет человеку «переводить» эмоциональную реакцию в то или иное висцеровегетативное русло. Подавление тревоги или тоски не ослабляет их влияния на соматические процессы; речь может идти лишь о переводе выражения эмоционального состояния с одних эффекторных аппаратов на другие, о явном доминировании вегетативных и соматических компонентов эмоции над ее психическими проявлениями [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. Заслуживает внимания факт постепенного «перевода» патологических эмоциональных состояний в соматическое русло при взрослении ребенка. Так, при изучении возрастного аспекта клинических проявлений аллергодерматозов у детей оказалось, что характерный для таких детей астено-невротический синдром в дошкольном возрасте выражается в психоэмоциональных нарушениях, а у более старших детей — в вегето-сосудистых расстройствах [Дмитрачков В. В. и др. 1999]. Разумеется, из этих данных нельзя делать вывод о том, что эмоциональная сфера в онтогенезе «уходит» полностью в соматическую сферу. Это, конечно же, не так: сама эмоциональная сфера у детей старшего возраста является более зрелой, чем у дошкольников. Но ее зрелость и характеризуется, помимо прочего, возможностью скрытия, маскировки нежелательной для сознания эмоциональной реакции соматическими изменениями. Отметим также, что наблюдающаяся у грудных детей маскированная (анаклитическая) депрессия имеет совершенно иной механизм развития: у еще не развитых эмоций грудного ребенка нет других путей выхода, помимо функциональных соматических расстройств.

«Длительное вмешательство в целостный эмоциональный комплекс и переадресовка всей силы эмоционального выражения на внутренние, внешне не констатируемые процессы создает стойкое патологическое повышение тонуса ряда внутренних органов», — пишет П. К. Анохин, трактуя именно в этом плане все разнообразие психосоматических страданий (эссенциальную гипертензию, язвенную болезнь, спастические состояния кишечника и т. д.). Закономер-

ным результатом культивирования так называемых задержанных эмоциональных реакций становится при известных условиях различная висцеральная патология — плата современного цивилизованного человека за умение властвовать собой [Анохин П. К. 1980; Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986; Тхостов А. Ш. 2002].

В связи с этим следует упомянуть о получающих всё большее распространение различных обучающих программах, школах здоровья, астма-школах, аллергошколах и т. д. В последнее время, например, разработана концепция контролируемого самолечения при atopическом дерматите, ключевым моментом в которой является необходимость самого раннего применения противорецидивной терапии [Сергеев Ю. В. (ред) 2002]. При несомненной эффективности подобных методик, позволяющих больному приобрести навыки своевременного распознавания ситуаций, способных спровоцировать рецидив болезни, а также и своевременного применения методов профилактики и лечения, они имеют и ряд отрицательных сторон, обычно не учитываемых их создателями. К нежелательным эффектам применения обучающих методик прежде всего относится развитие у больного ипохондрических черт, связанных с повышенным вниманием к своему здоровью (или болезни). Это, в свою очередь, создает ситуацию «ожидания» болезни, «прислушивания» человека к своему организму, патологическую фиксацию переживаний на теме здоровья, предпосылку для развития тревожности и мнительности, а значит, и возможность «беспричинного» рецидива в соответствии с механизмами, которые мы рассматривали выше. Кроме того, выработка навыков контроля над течением болезни создает предпосылки для сознательного избегания стрессовых ситуаций и подчинения жизни определенному стереотипу, что в свою очередь способствует большей соматизации эмоциональных реакций, разбалансировке вегетативной нервной системы, развитию тревожных расстройств и даже депрессии, т. е. больной получает как раз то, чего стремился избежать: возникает порочный круг. Известно, например, что малейшее отклонение от стереотипа, которому привык следовать больной, как и осознание невозможности проконтролировать ту или иную ситуацию, способно спровоцировать у предрасположенного человека приступ тревоги, страха, развитие неврастения или невроза навязчивых состояний [Воскресенский Б. А.

1979]. Наличие черт тревожности и мнительности (составляющих так называемый психастенический личностный радикал) и без того характерно для больных различными дерматозами и аллергическими заболеваниями; механизм персеверации, который на психологическом уровне проявляется у них мнительностью и избыточными опасениями по любому поводу, на физиологическом уровне проявляется в виде стереотипизации висцеро-вегетативных реакций.

Действительно, как свидетельствует современная психология развития, механизмы контроля и персеверации (повторного действия) тесно связаны друг с другом в онтогенезе [Блонский П. П. 2001; Валлон А. 2001; Узнадзе Д. Н. 2004]. Кроме того, они нередко выступают совместно друг с другом при тех или иных расстройствах — например, при неврозе навязчивых состояний [Берже Ж. (ред) 2001]. Все это говорит о патогенетической общности таких процессов и явлений, как стереотипизация эмоциональных реакций, перевод их с психологического на соматический уровень, психосоматическое балансирование. В условиях болезни, при возникающей нестойкости или слабости новейших функциональных образований, нередко обнажаются более древние способы функционирования систем организма [Эпштейн А. Л. 1994], что проявляется стереотипностью и повторяемостью реакций, возрастанием роли эмоциональности/аффективности в жизнедеятельности организма, наконец — соматизацией эмоциональных состояний, т. е. возникновением разнообразных висцеро-вегетативных расстройств. Неслучайно, например, внимание современных исследователей привлекают вегетативные расстройства при болезнях кожи [Елькин В. Д. 2001; Айзятупов Р. Ф., Юхименко В. В. 2001; Елькин В. Д. 2003; Короткий Н. Г. и др. 2003; Левковец И. Л., Разнатовский К. И. 2003; Полещук В. Л., Монахов К. И. 2003]. Изменения симпатического и парасимпатического тонуса и вегетативной реактивности весьма показательны для целого ряда кожных патологических процессов. И наличие яркой вегетативной симптоматики, и цикличное течение болезни рассматриваются современными авторами как клинические критерии, дающие основание предположить значимую роль психического компонента в развитии и течении ряда дерматозов [Иванов О. Л. и др. 1999]; эти критерии, как можно теперь заключить, связаны не только клинически, но и патогенетически.

Всё сказанное выше позволяет предполагать, что эмоциональные состояния, играющие существенную роль в развитии психосоматических расстройств, подчиняются (на физиологическом уровне) весьма жестким причинно-следственным связям и характеризуются, несмотря на внешнее разнообразие, стереотипностью и повторяемостью. Действительно, для деятельности вегетативной нервной системы свойственны строгие динамические законы функционирования. Этот вывод созвучен мнению польского исследователя Я. Рейковского, писавшего, что всё новое, оригинальное, творческое, не поддающееся предсказанию, представляет собой результат сознательной и самостоятельной программы действий, т. е. работы мышления, и наоборот, всё, что обусловлено эмоциями, отличается стереотипностью и устойчивостью [Рейковский Я. 1979]. Но каковы физиологические механизмы, обеспечивающие такую стереотипность?

Как уже отмечено, одним из четырех компонентов афферентного синтеза является память, которая на физиологическом уровне представляет собой механизмы мобилизации прошлого опыта через избирательные синаптические связи. Согласно П. К. Анохину, «вытягивание» фрагментов прошлого опыта обеспечивает интегративное сопоставление доминирующей мотивации и текущей обстановочной афферентации (т. е. сопоставление того, чем побуждается деятельность человека, с условиями, в которых он находится) [Анохин П. К. 1980]. Место эмоций в процессах афферентного синтеза двояко. С одной стороны, эмоции на психологическом уровне отражают отношение между мотивами деятельности человека и возможностью либо невозможностью ее успешной реализации, т. е., иными словами, сигнализируют о личностном смысле ситуации [Леонтьев А. Н. 2001], являясь продуктами упомянутого сопоставления доминирующей мотивации и обстановочной афферентации. С другой стороны, эмоции сами оказывают прямое влияние на сохранение и воспроизведение информации о прошлом опыте, обуславливая зависимость всего комплекса процессов, вовлеченных в запоминание, от интенсивности эмоционального возбуждения [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

Головной мозг способен фиксировать, хранить и при определенных условиях воспроизводить через любые отрезки времени аффективно окрашенную информацию. Наличие такой информа-

ции, т. е. «готовых моделей» перенесенных ранее патологических процессов, предполагает возможность воспроизведения соответствующей симптоматики по законам центральной интеграции (особенно на фоне астении, снижения иммунитета, стрессовых воздействий и т. д.). Широкие масштабы систем и структур мозга, вовлекаемых в процессы запоминания, обуславливают возможность воспроизведения пережитого психофизиологического нарушения с любого узлового механизма функциональной системы (под влиянием любого эмоционального стимула, связанного хотя бы косвенно или даже неосознанно с перенесенным некогда соматическим или психосоматическим страданием) [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986]. При этом извлечение прошлого опыта идет по тому же нейробиохимическому пути, по которому он был зафиксирован в прошлом. Поэтому активация аффективно окрашенной информации способна возрождать те же биохимические сдвиги, которые произошли в момент ее запечатления. С этим и связана стереотипность психосоматических расстройств.

Кожная реакция, сформировавшаяся в виде преходящего нарушения, может наблюдаться и в дальнейшем в форме стереотипно повторяющегося или хронифицирующегося процесса с определенными вазомоторными, секреторными и трофическими изменениями, а непосредственной причиной возникновения или обострения кожного страдания могут оказаться переутомление, физическая травма, переохлаждение или перегревание и т. д. Даже после многолетней ремиссии у таких больных могут возникать рецидивы (обычно на тех же участках кожи) по механизму «оживления следов». Здесь получает обоснование и частое несоответствие тяжести реакции и силы пускового фактора, которая может быть самой незначительной. Скрытая предпусковая интеграция формируется под влиянием различных экстеро- и интерорецептивных импульсов. Этот комплекс информации, накапливаемый памятью, активно включается в процессы афферентного синтеза. Пусковой стимул лишь выявляет уже сформировавшуюся интеграцию, лишь приурочивает ее к определенному моменту. Объем и форму психосоматической реакции детерминирует в итоге субъективная реальность, формирующаяся по законам центральной интеграции [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

Роль эмоциональных состояний в стереотипизации психосоматической реакции не исчерпывается возможностью воспроизведения какого-либо состояния при оживлении прошлого опыта. Выражением качеств, которыми обогащается эмоциональная реакция в процессе накопления индивидуального опыта, становится функциональная патология, формирующаяся по типу условного рефлекса. Условная реакция, возникающая под влиянием определенного эмоционального состояния, не случайно включает в себя практически все вегетативные процессы. Именно эмоциональное состояние в значительной мере определяет степень вовлечения тех или иных органов в стрессовую ситуацию и «цементирует» отдельные части условной реакции, индикатором которых оказываются висцеровегетативные компоненты. Экспериментально подтверждено участие эмоционального состояния в выработке условных рефлексов [Симонов П. В. 1981]. Нервная интеграция, однажды сложившаяся на основе афферентного синтеза всей совокупности текущих внешних и внутренних раздражений, превращается в постоянный процесс. Одна из наиболее универсальных функций мозга (способность к предсказанию на уровне нейрона по принципу опережающего возбуждения) сводится к устойчивой повторяемости известной реакции, которую «готовит» мозг к предстоящему раздражению независимо от характера пускового стимула [Тополянский В. Д., Струковская М. В. 1986].

Все это свидетельствует о том, что для той или иной психосоматической болезни возможно описание единого сценария, по которому функционируют разные системы, т. е. сценария функционирования организма в целом. Именно в таком сценарии, а не в «первичном» расстройстве одной, другой или третьей системы организма следует, по видимому, искать сущность патогенеза психосоматических болезней.

5.2. Поиск единого сценария функционирования систем организма при психосоматических заболеваниях

Наличие общности (которая выражается в причинно-следственной зависимости или, скорее, в сходстве патогенеза) у аллергических реакций и психических расстройств было отмечено уже достаточно давно. Так, уже давно известно о возможности так называемой пси-

хогенной дегрануляции тучных клеток. Описаны приступы бронхиальной астмы, возникающие у человека всякий раз при прослушивании определенных музыкальных произведений [Семенов С. Ф., Попова Н. Н. 1969].

Попытки сблизить генез аллергических и психических (главным образом психогенных) заболеваний предпринимались уже давно [Семенов С. Ф., Попова Н. Н. 1969]. Высказывались предположения, что эмоциональные ситуации бывают патогенными только у лиц с аллергической наследственностью либо у тех, кто подвергался действию вредностей, способных нарушить защитные свойства иммунной системы. Об общности патогенеза аллергии и психических расстройств говорит наличие латентного периода между действием психотравмы и развитием реакции, весьма напоминающего период сенсibilизации. Латентный период (который может быть и весьма кратковременным), предшествующий развитию реакции на психотравмирующее событие, характеризуется относительным «спокойствием» на психологическом уровне при наличии признаков тревоги на соматическом уровне (признаки соматизации тревоги — это прежде всего вегетативные расстройства). Обострение психогенного расстройства через большие периоды времени под воздействием специфичных и малоспецифичных раздражителей (например, в годовщину психотравмирующего события) напоминает реакцию сенсibilизированного организма на повторное попадание антигена либо даже косвенное напоминание о факторе, вызвавшем аллергию. Патогенетическая близость расстройств, в развитии которых участвуют нейрофизиологические механизмы тревоги, с болезнями, затрагивающими функционирование иммунной системы, в последние годы находит все больше подтверждений.

Отмечены общие клинические черты, сближающие аллергические и иммунные расстройства с шизофренией. Среди этих особенностей — внезапность возникновения, возможность развития шизофрении под влиянием разнообразных внешних агентов (по механизму псевдоаллергии), известная независимость от внешних факторов [Семенов С. Ф., Попова Н. Н. 1969]. Это позволило исследователям говорить о полиэтиологичности и монопатогенезе шизофрении (по аналогии с аллергией). Крайне интересно, что шизофрения практически не сочетается с амнестическими синдрома-

ми (расстройствами памяти). В рамках развиваемых здесь представлений это объясняется просто: механизм повторного действия (персеверации), который является одним из наиболее глубоких механизмов развития как аллергии (ср. ее повторяемость, цикличность, пароксизмальность), так и шизофрении (главным образом ее приступообразных вариантов), — это также и один из самых первых, самых древних механизмов памяти [Блонский П. П. 2001; Узнадзе Д. Н. 2004]. Если исключить память, невозможным будет развитие шизофрении.

Мы отнюдь не утверждаем одинаковости конкретных патогенетических механизмов, ответственных за развитие аллергии и шизофрении (хотя гипотеза об иммунных нарушениях при шизофрении и сейчас продуктивно разрабатывается рядом исследователей). Речь идет здесь не о внешних и конкретных патогенетических механизмах. На глубинном уровне у шизофрении и аллергии, у шизофрении и иммунных расстройств есть много общего. Для аллергии основной «проблемой» является разграничение своего и чужого (на физиологическом уровне). При шизофрении эта же проблема проявляется на психологическом уровне: во многих теориях шизофрении ее сущность связывается с невозможностью правильного построения границы между своим и чужим (например, собственная мысль больного воспринимается им как чужой голос, как галлюцинация) [Кемпинский А. 1998; Бергер Ж. (ред) 2001].

Приведем мнение отечественных исследователей, высказанное, правда, уже достаточно давно, но сохранившее свою актуальность до сих пор. «Иммунная система организма выступает против собственного мозга, и в этом по существу проявляется биологическая сторона отчуждения элементов собственного организма. <...> В применении к бреду овладения в болезненных условиях понятие „мое, мне принадлежащее“ переходит в противоположное — „не мое, чужое“. ...можно предположить, что патофизиологические сдвиги являются одной из сторон нейроаллергии, выступая как проявление извращенной реактивности мозга к внешним и внутренним раздражениям. <...> Возможно, что непрерывно прогрессирующее течение болезни связано в большей степени с сенсibiliзацией, а более интенсивное антите-

лообразование больше присуще ремиттирующему течению шизофрении» [Семенов С. Ф., Попова Н. Н. 1969].

Высказанная более полувека назад, гипотеза об аллергической природе шизофрении и других психических заболеваний, как уже отмечалось, и сейчас имеет своих сторонников. Хотя предположения о непосредственном повреждении тканей мозга аутоантителами не во всех случаях подтверждаются эмпирически (в связи с чем в настоящее время активно разрабатываются и другие теории развития шизофрении), внутреннее сходство аллергических и психических расстройств не вызывает сомнений.

Полученные нами данные позволяют предполагать, что на глубинном уровне в основе дерматоза лежат те же патофизиологические механизмы, что и в основе развития психических расстройств (при стрессе, неврозе и т. п.). Эти механизмы можно представить в виде континуума, на одном полюсе которого будут расположены атопические расстройства, а на другом — псориаз. Наиболее общим механизмом на полюсе атопии будет механизм персеверации (или повторного ответа), а на полюсе псориаза — механизм ретенции (или задержанного ответа); здесь целесообразно упомянуть об отмеченной выше близости приступообразных расстройств к немедленной реакции организма на какой-либо агент, а непрерывно протекающих расстройств — к периоду сенсibilизации либо к реакциям замедленного типа (характерно, что и на иммунном уровне при атопическом дерматите преобладают реакции немедленного, а при псориазе — замедленного типа). Ближе к полюсу атопии будут находиться пароксизмальные расстройства и навязчивости, а ближе к полюсу псориаза — невротическая депрессия. Этим, по-видимому, объясняется наличие как общих черт у атопического дерматита и псориаза (например, повышение личностной тревожности), так и существенных различий между этими заболеваниями.

Предложенные рассуждения позволяют по-новому взглянуть и на проблему «первичности» и «вторичности» дерматоза по отношению к нервно-психическим расстройствам. Мы уже отмечали, что однозначную причинно-следственную связь изменений в коже и в психике установить чаще всего не удастся. Представления о сложных порочных кругах, которыми характеризуется пато-

генез дерматоза (как и любой болезни), не позволяют разрешить проблему, но лишь указывают на ее сложность. Теперь мы можем утверждать, что сама проблема возникает лишь на первом, аналитическом этапе рассмотрения патогенеза изучаемых расстройств (в то время как на следующем, синтетическом этапе рассмотрения вскрывается единство основных механизмов их развития): в действительности «те же самые» процессы, которые на соматическом уровне ведут к развитию дерматоза, на психологическом уровне ведут к развитию тревожно-депрессивных и других расстройств. Этим никак не отрицается участие разнообразных порочных кругов в патогенезе дерматоза (их необходимо вскрывать и описывать), но подчеркивается *внутреннее единство организма*. Такое единство не следует понимать упрощенно как наличие причинно-следственных связей между различными сферами и системами (в том числе психикой и кожей), ведь это было бы искусственным разобщением этих сфер и систем. Единство организма заключается в том, что изменения, которые в нем происходят, всегда касаются организма в целом.

5.3. Механизм повторного действия (персеверации) и его роль в патогенезе атопического дерматита

Ранее были высказаны предположения о близости атопии и пароксизмальных расстройств (например, ночных приступов страха у детей) [Исаев Д. Н., Калашников Б. С. 1989]. Наши наблюдения позволяют прийти к выводу, что и для пароксизмальных расстройств, и для атопии свойственны стереотипность и повторяемость реакций, т. е., по сути дела, в их развитии играет роль общебиологический механизм повторного действия (или, в широком смысле, механизм персеверации). Типичные проявления действия этого механизма на психологическом уровне — это повторяющиеся переживания в виде тревожности и мнительности (часто встречающиеся при атопическом дерматите), которые при утяжелении психического состояния большого могут трансформироваться в невроз навязчивых состояний.

Пароксизмальные расстройства, навязчивости и проявления тревожно-мнительной личностной конституции родственны в одном: в наличии совокупности патологически инертных процессов в центральной нервной системе, обеспечивающей немедленную стереотипную реакцию в ответ на любое, даже неадекватное по силе воздействие. Нейрофизиологические и психологические процессы, лежащие в основе таких реакций, подробно рассмотрены в ряде работ [Kronfol Z., Remick D. G. 2000; Козловский В. Л. 2002; Нуллер Ю. Л. 2002; Точилор В. А., Кушинор О. Н. 2002].

Предположенный ранее другими исследователями частичный антагонизм атопического дерматита и расстройств круга шизофрении [Исаев Д. Н., Калашиков Б. С. 1989], видимо, отражает лишь внешнюю сторону отношений между этими болезнями, поскольку внутренняя сторона их патогенеза характеризуется рядом общих черт. Об этом как раз и свидетельствуют отмеченные нами случаи психосоматического балансирования.

Полученные нами данные позволяют прийти к заключению, что в развитии атопического дерматита и психических расстройств тревожно-депрессивного круга лежат близкие патогенетические механизмы, сводимые к общему биологическому механизму персеверации. Понятие персеверации используется в медицине, медицинской и общей психологии уже давно [Узнадзе Д. Н. 2004]. Чаще всего под персеверацией понимают непроизвольное повторение или воспроизведение какого-либо действия, движения, представления, идеи, мысли или переживания. Различают персеверации в сферах двигательной, эмоциональной, сенсорной, интеллектуальной и др. Предполагается, что в основе персеверации лежат процессы циклического возбуждения нейронных структур, связанные с запаздыванием сигнала о прекращении действия [Головин С. Ю. 1997]. В качестве примера персеверации приводят состояние, при котором человек четко различает изображение только что виденного предмета, несмотря на действительное его отсутствие [Большой толковый медицинских словарь 1998]. В психиатрии персеверацией называют застревание больного на каких-то представлениях, проявляющееся многократным повторением одних и тех же слов, действий и т. д. [Жариков Н. М. и др. 1989; Морозов Г. В., Шумский Н. Г. 1998].

Возможна связь персеверации с патологической фиксацией внимания на каком-либо предмете или круге представлений в результате патологической инертности нервных процессов, протекающих в коре головного мозга, в основном в двигательных ее областях [Сметанников П. Г. 1996]. «Стереотипия, итерация и персеверация, — писал академик И. П. Павлов, — есть патологическая инертность в двигательной области коры (как общего скелетного, так и специально речевого движения)» [Павлов И. П. 1951]. Отметим также, что инертность в психофизиологии определяется как трудность переключения условных раздражителей с положительного модуса на тормозной, и наоборот. Таким образом, в качестве глубинного механизма патогенеза атопического дерматита может выступать общебиологический механизм персеверации (т. е. повторного действия), на соматическом уровне проявляющийся висцеро-вегетативными, иммунными расстройствами (преобладание Th2-реакций с последующим переключением в сторону Th1-реакций) и собственно кожным процессом, а на психологическом — развитием тревожно-депрессивного синдрома (с преобладанием тревоги над депрессией).

5.4. Механизм задержанного действия (ретенции) и его роль в развитии псориаза

До последнего времени предпринимаются попытки найти главное звено патогенеза псориаза в патологическом функционировании той или иной системы организма (например, нервной или пищеварительной). Более целесообразно основу патогенеза псориаза искать в едином сценарии, в соответствии с которым изменяются функции разных систем. Такой сценарий можно связать с общебиологическим механизмом накопления, или ретенции, заключающемся в поддержании патологической инертности определенных звеньев функциональной системы [Анохин П. К. 1980; Павлова О. В. 2004b]. На уровне ЦНС и психики этот механизм проявляется в преобладании депрессии над тревогой и конституциональной тревожности над реактивной (в психоанализе имеется специальный термин «удерживание», используемый для характе-

ристики одного из существенных психологических процессов, доминирующих на так называемой «анальной» стадии развития ребенка). На иммунном уровне механизм ретенции проявляется в преобладании реакций замедленного типа, на соматическом — в процессах инфильтрации и неконтролируемой пролиферации клеток (этим можно объяснить и давно подмеченное исследователями сходство псориазического процесса с онкологическими заболеваниями: в обоих случаях нарушается регуляция жизненного цикла клеток, их пролиферации и гибели).

Таким образом, современные данные позволяют не только говорить о связи между Th1/Th2-балансом и состоянием нервной системы и психики у больных атопическим дерматитом и псориазом, но и об особых сценариях функционирования разных систем при данных дерматозах.

Комплексное лечение психосоматических дерматозов

6.1. Современные тенденции в лечении кожных болезней

Существуют различные виды лечения кожных болезней, имеющие как симптоматическую, так и патогенетическую и этиотропную направленность. Предпочтение отдается методам комплексного воздействия на организм больного, учитывающим и его индивидуальные характеристики [Романенко Г. Ф., Студницын А. А. 1983]. Помимо кожи, у больных хроническими дерматозами в патогенез вовлечены другие органы и системы, в связи с чем особое значение в их лечении всегда придавалось воздействию на пищеварительную, иммунную, нервную системы, наконец, на психическую сферу больных.

В отечественных и зарубежных публикациях, посвященных проблеме лечения псориаза, в последнее время чаще всего упоминаются применение аналогов витамина D [Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л. 1999; Ashcroft D. M. и др. 2000; Hutchinson P. E. и др. 2000; Хамаганова И. В. и др. 2002; Скрипкин Ю. К. и др. 2006], использование двухступенчатой схемы «дайвобет + дайвонекс» [Иванов О. Л., Львов А. Н. 2005]; иммуномодулирующая терапия при помощи ликопида [Короткий Н. Г. и др. 2001а], циклоспорина [Griffiths G. E. M. и др. 2000], ксимедона [Галиуллина Л. А., Хафизьянова Р. Х. 1999], циклоферона [Соколов Г. Н., Соколовский Е. В. 2002], липидстабилизирующая терапия [Бутов Ю. С. и др. 1999], озонотерапия [Загртдинова Р. М. и др. 2006а]. Для лечения атопи-

ческого дерматита предлагаются энзимотерапия [Короткий Н. Г. и др. 2000], иммуномодулирующая терапия при помощи ликопида [Самсонов В. А. и др. 1999] или циклоспорина [Кочергин Н. Г., Чикин В. В. 1998; Кочергин Н. Г. 1998]. Особую роль в лечении различных дерматозов отводят применению топических кортикостероидов [Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л. 1998; Hoare С. и др. 2000; Федоров С. М. и др. 2001; Снегова Н. Ф. и др. 2002], а также использованию различных средств эндэкологической реабилитации [Рассказов Н. И. и др. 2002].

Следует отметить и возможность применения в дерматологии так называемых пептидных биорегуляторов — например, кортексина. Кортексин представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Да. В настоящее время показано его положительное влияние на центральную нервную систему при синдроме дефицита внимания, стрессовых воздействиях, недостаточности кровообращения, головных болях, эпилепсии и других заболеваниях [Рыжак Г. А. и др. 2003; Рыжак Г. А., Платонова Т. Н. 2004; Шабалов Н. П. и др. 2004].

По данным обзора, представленного в международном справочнике «Доказательная медицина», к наиболее эффективным вмешательствам при атопическом дерматите относится применение топических кортикостероидов [Сметэрт Д. 2003]. Наиболее эффективными вмешательствами при псориазе в этом справочнике названы: применение производных витамина D, прием псоралена с последующим облучением пораженных участков кожи УФО-А и применение схемы Инграма (ежедневные ванны с использованием каменноугольного дегтя, УФО-В и дитранола) [Налди Л., Рзани Б. 2003]. Подробному разбору современных данных о лечении атопического дерматита и псориаза посвящен ряд статей [Хаитов Р. М., Кубанова А. А. 2003; Хаитов Р. М., Кубанова А. А. 2004; Корсунская И. М., Резникова М. М. 2004; Олисова О. Ю. 2004; Кочергин Н. Г. 2004; Кунгуров Н. В. и др. 2005; Короткий Н. Г., Полякова А. А. 2005; Naldi L., Griffiths С. E. M. 2005].

По сравнению с указанными выше видами лечения, методы воздействия на психическую сферу больных хроническими дерматозами, несмотря на всеобщее признание необходимости такого воздействия, остаются как бы на втором плане. В определенной мере это

связано с тем, что эффективность психотерапии или психофармакотерапии труднее оценить и обосновать статистически, а кроме того, эти вмешательства требуют специального обследования больных, на которое они сами не всегда согласны. Впрочем, и этим вмешательствам посвящено много публикаций [Остришко В. В. и др. 1998; Кошевенко Ю. Н. 1999; Иванов О. Л. и др. 1999; Остришко В. В., Львов А. Н. 2000; Трофимова И. Б. и др. 2001; Сухарев А. В., Бабкин А. В. 2002; Дороженко И. Ю. и др. 2003; Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003а; Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003б].

Необходимость не только учитывать факт наличия психопатологических расстройств у больных хроническими дерматозами, но и применять комплексный подход к их лечению с использованием различных методов воздействия на психическую сферу, подчеркивалась давно [Картамышев А. И. 1936; Скрипкин Ю. К. 1967; Машкиллейсон А. Л. 1990]. Известно, что недооценка психических нарушений значительно уменьшает эффективность дерматологического лечения и длительность ремиссий не менее чем у половины больных различными дерматозами [Белюсова Т. А. и др. 2002]. Мы рассмотрим основные данные о применении при хронических дерматозах психотерапии, психофармакотерапии и рефлексотерапии.

6.2. Психотерапия

Отечественными и зарубежными дерматологами накоплен большой опыт применения различных видов психотерапии. Особая роль при этом традиционно отводилась гипносу [Картамышев А. И. 1936; Скрипкин Ю. К. 1956; Желтаков М. М. и др. 1963; Иванова И. Н. 1997; Иванова И. Н., Иванова Г. Н. 1997; Трофимова И. Б. и др. 2001]. Первая в России монография, посвященная применению гипноза в дерматологии, была опубликована в 1936 г. [Картамышев А. И. 1936]. Исследователи ставили своей задачей установить, с одной стороны, возможность терапевтического эффекта гипносуггестивного воздействия у больных хроническими дерматозами, с другой стороны — определить, можно ли не только устранять, но и вызывать кожные изменения (зуд, волдыри) путем подобного воздействия. Наконец, авторы пытались установить механизмы этого влияния, зависимость выраженности изменений на

коже от вида и интенсивности психотерапевтического воздействия. Сначала мы кратко приведем основные результаты исследований в этой области, полученные на протяжении XX столетия, а затем рассмотрим современное состояние проблемы.

Ю. К. Скрипкин, исследуя возможности гипносуггестивной терапии больных нейродермитом, пришел к заключению, что комплексное применение гипноза в сочетании с электросном позволяет получить благоприятный терапевтический эффект даже у тех больных, у которых не удавалось достигнуть его при отдельном применении этих методов [Скрипкин Ю. К. 1956; Скрипкин Ю. К. 1964; Скрипкин Ю. К. 1967].

К. М. Варшавский исследовал 85 больных с поражениями кожи, из которых 39 страдали экземой, остальные 46 — псориазом, крапивницей и др. При этом только у 5 больных не было получено никакого улучшения, причем 3 из них оказались негипнабельными; у 10 больных было отмечено только небольшое улучшение, у 29 — заметное и у 41 — значительное улучшение или выздоровление. У некоторых больных удалось получить хорошие результаты и в тех случаях, когда длительное лечение общепринятыми методами не давало улучшения [Варшавский К. М. 1973].

Внушением в гипнозе можно вызвать не только зуд, но даже ограниченные изменения типа экземы и нейродермита на определенных участках клинически здоровой кожи; с помощью же гипноза эти явления затем полностью устраняются. В гипнотическом состоянии можно добиться уменьшения и даже полного исчезновения болевой чувствительности кожи, а также вызвать такие изменения, которые соответствуют изменениям кожи при настоящем ожоге. Искусственное получение аллергического дерматоза (типа экземы или крапивницы) и устранение его клинических проявлений в гипнозе — яркая демонстрация их «центрального» генеза [Желтков М. М. и др. 1963].

Традиции комплексного лечения дерматозов при помощи психотерапии поддерживаются и в настоящее время. Недавно отмечена эффективность гипноза и символдрамы в комплексном лечении больных атопическим дерматитом [Трубецкая Е. А. и др. 2001]. По данным рандомизированного контролируемого испытания, психотерапия по сравнению с контрольным вмешательством приводит к

небольшому, но статистически значимому снижению суммарной оценки активности псориаза [Zachariae R. 1996]. Получены новые сведения об эффективности психотерапии в комплексном лечении больных атопическим дерматитом, экземой, красным плоским лишаем, парапсориазом, крапивницей и пруриго [Трофимова И. Б. и др. 2001; Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003а; Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003б].

Несмотря на это, в последних выпусках международного справочника «Доказательная медицина» психотерапия как средство лечения атопического дерматита (диффузного нейродермита) пока еще не рассматривается [Сметэрт Д. 2003]; не обсуждается она подробно и в одном из последних отечественных руководств, где отмечено лишь то, что больные атопическим дерматитом нуждаются в постоянной психологической коррекции [Сергеев Ю. В. (ред) 2003]. Что касается псориаза, то, несмотря на наличие рандомизированных испытаний психотерапии при этом заболевании, авторы обзора, представленного в справочнике «Доказательная медицина», пришли к заключению, согласно которому достоверных данных об эффективности психотерапии при псориазе пока недостаточно [Налди Л., Рзани Б. 2003]. Все это говорит о том, что, хотя об эффективности психотерапии при различных дерматозах известно уже давно, пока что проведено мало испытаний высокого методологического уровня, позволяющих ее оценить при помощи современных методов статистического анализа.

Необходимо отметить, что психотерапевтический эффект сопровождает и любое традиционное лечение. Этот эффект может быть особенно высоким при использовании тех или иных методов рефлексотерапии или массажа, которые, помимо воздействия на физическое состояние организма, оказывают и влияние на психику пациента, вызывая успокоение, уменьшение чувства тревоги, раздражительности и т. д.

6.3. Психофармакотерапия

При кожных болезнях давно уже применяются разнообразные психотропные препараты — от традиционной валерианы до современных транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков [Го-

рохова В. Н. 1974; Найденов Ю. Н. и др. 1991; Дороженко И. Ю. и др. 2003]. При этом авторы приходили к заключению о необходимости комплексного подхода к терапии, включающего не только психофармакологическое, но и психотерапевтическое воздействие наряду с применением специальных дерматологических методов лечения, а также в ряде случаев и физиотерапии (например, электросна).

Так, для лечения психических нарушений при псориазе предлагались элениум, тизерцин [Горохова В. Н. 1974], церебролизин [Рахметов А. Б., Мирахметов У. М. 1989]. В. И. Букреев, исследуя псориазическое поражение кожи при маскированной депрессии, пришел к заключению о достаточно высокой эффективности в таких случаях комбинированного применения антидепрессантов и парнополяризационной терапии. Было показано, что при использовании только дерматологических средств лечение псориаза во многих случаях оказывается безуспешным. [Букреев В. И. 1997].

Длительное время изучаются различные аспекты лечения нейродермита. Предпринимались попытки разработать схему комплексного лечения нервно-психических расстройств у детей с нейродермитом, основанную на изучении ведущих клинических проявлений психопатологической симптоматики. Так, Б. С. Калашников пришел к выводу, что лечение детей, больных нейродермитом, более эффективно при использовании комбинированного психофармакологического, психотерапевтического и дерматологического лечения, чем при проведении только дерматологической терапии. Это касается не только динамики нервно-психических нарушений, но и проявлений нейродермита. Вмешательство психиатра освобождает дерматолога от необходимости решать психокоррекционные вопросы, которые часто встанут перед ним. Оптимальная схема ведения детей с дерматозами и выраженными пограничными психическими нарушениями представляется следующей: консультация врача-психиатра (психотерапевта) в стационаре, поддерживающая терапия в поликлинике, дерматологическом диспансере и соответствующие рекомендации врачу дошкольного и школьного учреждения [Калашников Б. С. 1986].

Ряд публикаций о применении средств психофармакотерапии выполнен группой психодерматологии, созданной на кафедре кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова [Ост-

ришко В. В. и др. 1998; *Иванов О. Л. и др.* 1999; *Остришко В. В., Львов А. Н.* 2000; *Дороженко И. Ю., Львов А. Н.* 2006]. Так, В. В. Остришко и коллеги представили результаты лечения 122 больных атопическим дерматитом, у которых были успешно применены различные терапевтические подходы в зависимости от структуры и тяжести психопатологического синдрома, свойств психофармакологических препаратов, соматоневрологического статуса больного, вегетативного и соматического спектра действия препаратов. В результате комплексной терапии с применением психотропных средств и инфранизкочастотного воздействия континуум психопатологической симптоматики претерпевал редукцию от более сложных и тяжелых синдромов (тревожная депрессия, тревожно-ипохондрический синдром, сверхценная ипохондрия) с уменьшением их частоты к более легким и простым (субдепрессивный — 27 %, астенический — 47 %), свидетельствуя об эффективности лечения. Обращает на себя внимание снижение частоты тревожной депрессии с 21 до 5 %, ипохондрического синдрома с 30 до 8 %, неврастенического с 9 до 0 %. Из психотропных средств наиболее эффективными оказались малые дозы тизерцина (нейролептик с антипсихотической и некоторой антидепрессивной активностью), сонapakca (нейролептик с умеренным антипсихотическим и седативным действием), этаперазина, а также amitриптилина (антидепрессант с седативным действием) и др. При нерезко выраженных неврозоподобных расстройствах применялись транквилизаторы, особенно в фазах долечивания и амбулаторном лечении: феназепам, клозепид, диазепам. Клиническое излечение наблюдалось у 23 % больных, получавших традиционное лечение, у 40 % — при комплексной терапии (традиционное лечение + психотропные средства), у 42 % при применении комплексной терапии (традиционное лечение + инфранизкочастотное воздействие). Авторы пришли к заключению, что комплексный подход к терапии атопического дерматита, учитывающий психическое состояние больных и включающий в себя психокоррекционные методы (инфранизкочастотное воздействие, психотропные средства), резко повышает эффективность лечения [*Остришко В. В. и др.* 1998].

Было апробировано лечение реактивных депрессий, коморбидных хроническим дерматозам (розацеа, экзема, себорейный дерма-

тит, псориаз) с преимущественным поражением открытых участков кожи. Подчеркивая, что депрессии являются одним из факторов хронификации зудящих дерматозов, исследователи сделали вывод о достаточно высокой эффективности и хорошей переносимости в этих случаях антидепрессанта пиразидола [Дороженко И. Ю. и др. 2003]. Однако отметим, что депрессии у больных хроническими дерматозами рассматривались этими авторами как реактивные, а потому пиразидол применялся как средство симптоматической терапии. Как мы покажем ниже, возможно обоснование роли пиразидола как средства не столько симптоматической, сколько патогенетической терапии дерматозов.

6.4. Рефлексотерапия

Границы между «физиотерапией», «рефлексотерапией», «мануальной терапией» и другими подобными методами нелекарственного лечения достаточно условны. Их всех роднит общее свойство — возможность достижения лечебного эффекта опосредованным путем, т. е. при помощи изменения функционального состояния не столько больного органа, сколько других органов и систем (в первую очередь, естественно, нервной системы). При таких методах, как облучение, непосредственное влияние на пораженный орган (в данном случае на кожу) преобладает над опосредованным, но не исключает его. Массаж или акупунктура, напротив, характеризуются преобладанием опосредованного эффекта (хотя, разумеется, возможно и непосредственное воздействие на пораженный орган при помощи этих методов). Эффективность подобных процедур хорошо объясняется с точки зрения физиологии. Однако все они в той или иной мере обладают и психологическим воздействием на пациента, т. е. содержат в себе элемент психотерапии. Массаж или акупунктура, применение физических упражнений, различные виды рефлексотерапии — всё это оказывает несомненное положительное влияние и на психику больного (например, позволяет уменьшить раздражительность и тревожность, улучшить настроение, добиться релаксации).

Подобные методы давно уже применяются в дерматологии. Их особая предпочтительность связана, помимо возможности ком-

плексного воздействия на организм, еще и с тем, что они обычно не имеют побочного действия и (за исключением специально оговариваемых случаев) не имеют противопоказаний. Мы рассмотрим некоторые из последних публикаций на эту тему.

Так, отмечено, что включение рефлексотерапии в комплекс лечебных мероприятий при atopическом дерматите у детей позволяет почти вдвое сократить сроки лечения [Минкин С. В. 2004]. Показано положительное влияние активного двигательного режима на психовегетативные дисфункции у больных хроническими дерматозами [Елькин В. Д. 2001; Елькин В. Д. 2003]. При atopическом дерматите у пожилых лиц улучшению общего состояния способствовало тракционно-импульсное воздействие на поврежденные двигательные сегменты позвоночника [Цыганок С. С. 2001].

И. Н. Иванова и Р. А. Мансуров на основании применения психотерапии и рефлексотерапии у более 4000 пациентов кожно-венерологического отделения областной больницы Волгограда пришли к заключению, что при таких заболеваниях, как красный плоский лишай, параспориоз и крапивница, стойкое клиническое выздоровление после применения психо- и рефлексотерапии наступает у подавляющего большинства больных, а у больных atopическим дерматитом, экземой, псориазом и пруриго эффективным оказалось сочетание медикаментозного лечения с рефлексотерапией. Те же авторы отдельно представили результаты клинико-психологического обследования и лечения 102 больных красным плоским лишаем. У этих больных в 72 % случаев была выявлена соматизированная (маскированная) депрессия в сочетании с циклотимическими особенностями личности. В процессе игло-, рефлексотерапии на фоне уменьшения уровня депрессии у подавляющего большинства больных наблюдалось стойкое клиническое выздоровление [Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003а; Иванова И. Н., Мансуров Р. А. 2003б].

Подробное обоснование эффективности различных методов пунктурного воздействия в дерматологии представлено в работе В. П. Адаскевича [Адаскевич В. П. 1998]. Автор указывает, что акупунктура основана на использовании с лечебной целью рефлекторных взаимоотношений, развившихся в процессе фило- и онтогенеза у человека и животных. Различные методы рефлексотерапии, по

последним данным, позволяют изменять функциональное состояние иммунной системы. Акупунктура воздействует на иммунную систему и изменяет аллергическую реактивность организма.

При хронических дерматозах антиноцицептивное действие различных методов рефлексотерапии способствует уменьшению местной и общей сенсibilизации к антигенам, нормализации реакций вегетативной нервной системы и восстановлению нарушенной иммунной реактивности. Акупунктура может оказывать как стимулирующее, так и тормозное влияние на различные фазы иммунных реакций. В реализации ее эффектов принимают участие разные уровни регуляции: кортикогормональный, пептидный, нейромедиаторный. Они тесно взаимосвязаны и имеют общее конечное звено — систему циклических монофосфатов, действующих преимущественно на лимфоциты и влияющих на все этапы иммунного ответа. У больных атопическим дерматитом под влиянием акупунктуры отмечены нормализация содержания в крови иммуноглобулинов, соотношения Т- и В-лимфоцитов, повышение фагоцитарной активности клеток периферической крови. Показано положительное влияние акупунктуры на состояние неспецифических структур лимбико-ретикулярного комплекса, участвующего в регуляции эмоциональных состояний [Адаскевич В. П. 1998].

Влияние рефлексотерапии на психическое состояние больного сводится к трем основным эффектам: антидепрессивному, активизирующему и седативному. Нейрофизиологические механизмы рефлексотерапии заключаются в воздействии на центральную нервную систему, которое реализуется в первую очередь через ретикулярную формацию, ее восходящие и нисходящие связи с ядрами ствола мозга, гипоталамо-таламические отделы и лимбические системы и адресуется к высшим отделам мозга и спинальным сегментарным вегетативным центрам. Влияние на центры висцеро-вегетативной и нейрогуморальной регуляции нормализует продукцию биологически активных веществ. В механизме терапевтического эффекта акупунктуры основная роль принадлежит изменениям состояния функциональных систем организма в зависимости от особенностей воздействия раздражителя, а также от места воздействия. Лечебный эффект достигается не только вследствие прерывания потока патологической импульсации, обусловленной течением дерматоза, но и

путем создания блокад на различных уровнях входа, переключения и прохождения сигналов сенсорной и биологической (зуд, боль) модальности. В результате этого воздействия на отдельные звенья болезни изменяется стабильность функционирования патологической системы, происходит формирование защитной системы [Адаскевич В. П. 1998].

Известно и о влиянии рефлексотерапии на состояние ноцицептивной системы, принимающей существенное участие в патогенезе хронических дерматозов (прежде всего путем центральной регуляции ощущения зуда). Немецкие исследователи приводят научные данные о взаимосвязях между кожей и мозгом, в частности — о различных участках мозга, которые активируются при восприятии зуда и боли, а также при восприятии внешних тактильных раздражений и тактильных раздражений, производимых самим пациентом. Авторы подчеркивают возможность влияния на специфические зоны мозга, ответственные за воспалительную реакцию в коже, при помощи различных способов рефлексотерапии, психотерапии и релаксации [Gieler U. и др. 2003].

Механизмы образования боли и зуда имеют общие черты. Их сопряженность обусловлена поражением идентичных уровней нервной системы. Обоснована теория центральных механизмов развития болей, указывающая на возникновение генераторов патологически усиленного нейронального возбуждения. Прослеженная в процессе акупунктуры динамика клинических и электроэнцефалографических данных позволяет заключить, что сходство нейродинамических изменений у больных с болью и зудом является результатом их реализации через одни и те же мозговые структуры (поэтому акупунктурное воздействие дает выраженный противозудный эффект). В механизмах акупунктурного обезболивания важное значение имеет стимуляция продукции в структурах мозга эндогенных опиоподобных веществ и других нейромедиаторов. Эндорфины, энкефалины и другие нейропептиды не только сами оказывают обезболивающее действие, но и влияют на обмен других медиаторов: норадреналина, дофамина, серотонина. При атопическом дерматите акупунктура повышает содержание в плазме опиоидных пептидов (эндорфина и метэнкефалина) и соматостатина, уменьшает количество субстанции Р, что приводит к антиноцицеп-

тивному и адаптивному действию. Помимо стимуляции продукции эндогенных опиатов, значение в реализации эффектов акупунктуры имеет ее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Под влиянием акупунктуры происходят активация выработки АКТГ и повышение функциональной активности коры надпочечников. Это ведет к увеличению секреции кортикостероидных гормонов, обладающих мощным противовоспалительным и антиаллергическим свойством, что имеет большое значение при лечении больных с хроническими воспалительными процессами, аллергическими заболеваниями [Адаскевич В. П. 1998].

В последнее время была разработана методика интервальной гипоксической терапии хронических дерматозов, оказывающая нормализующее действие на показатели как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы и приводящая к снижению уровня специфической сенсибилизации организма к различным группам аллергенов [Шекрота А. Г. и др. 2000; Кулагин В. И. и др. 2000; Шекрота А. Г. и др. 2001; Кулагин В. И., Шекрота А. Г. 2004]. Кроме того, активно разрабатываются методы лазеропунктуры при хронических дерматозах [Кулагин В. И. и др. 2004].

Все эти данные свидетельствуют о том, что разные методы не лекарственного лечения позволяют обеспечить рефлекторную коррекцию функциональных систем практически на всех уровнях центральной нервной системы, влияя на активность гипофизарно-надпочечниковой, симпатико-адреналовой, опиоидной и других систем нейрогуморальной регуляции. Это позволяет добиваться противовоспалительного, антиаллергического, иммунокорректирующего, антиноцицептивного воздействия на организм больного. Кроме того, как мы уже отмечали, несомненен и собственно психотерапевтический эффект подобных воздействий.

6.5. Собственные исследования

В комплекс средств, применяемых при атопическом дерматите и вульгарном псориазе, целесообразно добавлять лекарственные препараты, которые позволили бы воздействовать как на соматическую, так и на психическую сферу больных. Для лечения больных атопическим дерматитом мы избрали антидепрессант с выражен-

ным противотревожным действием пиразидол (который в последнее время привлекает повышенное внимание со стороны не только психиатров, но и соматологов, т. к. может использоваться в психосоматической медицине) и «дневной» транквилизатор грандаксин, обладающий вегетостабилизирующим действием. Для лечения псориаза был избран иммуномодулятор галавит, обладающий противовоспалительным и способный влиять на психическое состояние больных (отмечено его противотревожное действие).

По последним данным, пиразидол особенно эффективен в лечении соматизированных депрессивных расстройств, функциональных вегетативных расстройств в общей медицинской практике [Ромасенко Л. В., Тихонова Т. Н. 2004; Дороженко И. Ю. 2004]. Этот препарат не вступает во взаимодействие с препаратами, применяемыми в клинике кожных болезней [Смулевич А. Б. и др. 2003]. Грандаксин применяется при состояниях, сопровождающихся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженным страхом, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями, при снижении настроения и др. Использование этого препарата в дерматологической практике предпочтительно в связи с тем, что грандаксин почти не вызывает сонливости (будучи дневным транквилизатором), а также является относительно недорогим [Скрипкин Ю. К., Павлова О. В. 2004]. Галавит — иммуномодулирующий препарат с противовоспалительным действием, обратимо ингибирующий гиперактивность макрофагов, уменьшающий избыточный синтез провоспалительных цитокинов, образование перекисных соединений и др., восстанавливающий функцию Т-клеток. Этот иммуномодулятор хорошо зарекомендовал себя в онкологической практике как препарат, регулирующий процессы противоопухолевого иммунитета [Rauchfuss E. 2001]. Возможность влияния на противоопухолевый иммунитет имеет существенное значение и при выборе средств для лечения псориаза, который, как и онкологические заболевания, характеризуется нарушением механизмов регуляции роста клеток. Следует также отметить и противотревожную (анксиолитическую) активность галавита [Куликова Т. Ю., Гурина О. И. 2004; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005b].

Основные результаты лечения больных атопическим дерматитом были представлены нами в ряде публикаций [Кулагин В. И.,

Павлова О. В. 2004; Скрипкин Ю. К., Павлова О. В. 2004; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005с; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005d; Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005е; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2006с]. Они сопоставимы с результатами других исследований [Дороженков И. Ю. и др. 2003; Смулевич А. Б. и др. 2003; Альтшуллер В. Б. и др. 2004; Ромасенко Л. В., Тихонова Т. Н. 2004; Чахава К. О. 2004]. Нами отмечено положительное влияние пиразидола и грандаксина как на кожный процесс, так и на психопатологическую симптоматику больных атопическим дерматитом. Пиразидол оказался более эффективным в отношении депрессивной симптоматики, а грандаксин — в отношении тревоги. У больных с сопутствующим ШРЛ результаты применения грандаксина оказались лучше, чем результаты применения пиразидола.

Результаты лечения псориаза также уже были представлены нами в ряде публикаций [Кулагин В. И., Павлова О. В. 2005b; Павлова О. В. 2005; Павлова О. В., Кулагин В. И. 2005a; Павлова О. В. 2006; Павлова О. В., Скрипкин Ю. К. 2006a; Павлова О. В., Скрипкин Ю. К. 2006b]. В целом галавит в комплексном лечении больных распространенным вульгарным псориазом способствовал разрешению кожного процесса, которое у лиц без ШРЛ сопровождалось и частичной редукцией психопатологической симптоматики (в первую очередь снижением выраженности тревоги). Однако о влиянии галавита на симптомы ШРЛ у больных псориазом судить трудно, поскольку больные при обострении принимали и другие психотропные средства (по назначению врача-психиатра). При наличии ШРЛ лечение галавитом столь же часто приводило к улучшению состояния больных, как и лечение галавитом больных без ШРЛ.

В большинстве публикаций о применении психотропных препаратов при хронических дерматозах предполагается, что такие препараты являются средствами симптоматического лечения, т. е. позволяют улучшить состояние больного, действуя на проявления болезни (например, уменьшая выраженность реактивной депрессии), а не на процессы, которые лежат в самой ее основе. Полученные нами данные позволяют заключить, что психотропные препараты при атопическом дерматите являются прежде всего средствами патогенетического лечения. Поэтому, в частности, их применение имеет смысл не только при поражении открытых участков кожи.

Влияние пиразидола на звенья патогенеза атопического дерматита сводится к следующему. Препарат обратимо ингибирует моноаминоксидазу типа А — фермент, дезаминирующий по преимуществу норадреналин и серотонин. Это действие сочетается с блокадой обратного захвата моноаминов пресинаптической мембраной. Пиразидол оказывает сбалансированное действие на нервную систему (т. е. сочетает как активирующий, так и седативный эффекты). Он является вегетостабилизатором, что и позволяет применять пиразидол при различных соматовегетативных нарушениях. Отмечена эффективность пиразидола при лечении тревожных депрессий, навязчивых состояний и панических атак [Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г. 2004]. Выше мы уже отмечали близость панических атак, тревоги, навязчивостей и проявлений атопического дерматита. Все это говорит о том, что пиразидол способствует восстановлению медиаторного баланса при атопическом дерматите, действуя прежде всего на адренергическую и серотонинергическую системы. Это действие сопровождается редукцией тревожности, стабилизацией функций не только вегетативной, но и иммунной системы (например, за счет наличия на клетках иммунной системы рецепторов к норадреналину). По нашим данным, пиразидол влияет на ряд показателей иммунитета: в частности, он вызывает статистически значимое снижение уровня ИФγ в сыворотке крови, что свидетельствует о вовлеченности этого цитокина в патогенез психических расстройств. Действие грандаксина при атопическом дерматите в основном связано с анксиолитическими и вегетостабилизирующими свойствами данного препарата. Грандаксин вызывает анксиолитический эффект, который не сопровождается выраженным седативным, миорелаксирующим и противосудорожным действием, является психовегетативным регулятором и обладает умеренной стимулирующей активностью. По нашим данным, грандаксин способен вызывать снижение уровня ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6-цитокинов, которые принимают участие в патогенезе тревоги.

Таким образом, противотревожные препараты и/или антидепрессанты при атопическом дерматите целесообразно применять даже в том случае, если психические расстройства выражены незначительно. Следует помнить, что наличие скрытых, глубинных патогенетических процессов свойственно в первую очередь именно хро-

ническим болезням, а те проявления, которые может увидеть врач (например, расстройства сна, раздражительность, утомляемость, снижение настроения и др.), составляют лишь небольшую часть общего комплекса присущих той или иной болезни расстройств. Поэтому своевременная коррекция нервно-психических расстройств при хронических дерматозах имеет ценность не только как средство, позволяющее повысить эффективность лечения, но и как способ влияния на долгосрочный прогноз. Важно еще раз подчеркнуть, что препараты с противотревожной и антидепрессивной активностью могут быть средствами не только симптоматического, но также и патогенетического лечения атопического дерматита, поскольку оказывают комплексное воздействие на организм (т. е. действуют и на нервно-психическую сферу, и на иммунную систему). Это также говорит о том, что патогенез атопического дерматита заключается не столько в нарушениях в той или иной системе организма, сколько в интерактивных (интрасистемных) патологических процессах.

Механизм действия галавита при псориазе сводится к следующему. Как известно, главные фармакологические эффекты этого препарата связаны с воздействием на функционально-метаболическую активность макрофагов. При гиперактивности этих клеток галавит обратимо ингибирует продукцию ими ФНО α , ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов. Ингибирует синтез активных форм кислорода макрофагами (препятствие оксидативному стрессу). Нормализация функционального состояния макрофагов ведет к снижению уровня аутоагрессии и восстановлению функции Т-лимфоцитов. Галавит стимулирует функциональную активность нейтрофилов, повышая поглощение и внутриклеточный киллинг бактерий; не влияет на нормальный уровень цитотоксичности естественных киллеров [Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. 2004]. Следует отметить, что в последние годы возможность применения иммуномодуляторов при псориазе привлекает к себе внимание многих специалистов. В частности, продемонстрирована эффективность при псориазе иммуномодулятора полиоксидония [Кунгуров Н. В. и др. 2004; Савенков В. В., Богданов А. Н. 2004]. При псориазе признано целесообразным применение и глутоксима [Братухина Г. Д. 2003; Корсунская И. М. и др. 2003], хотя этот препарат повышает продукцию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли.

В нашем исследовании оценивалось влияние иммуномодулирующего препарата не только на кожный процесс, но и на нервно-психическое состояние больных. В основной группе удалось добиться статистически значимого уменьшения выраженности тревоги по сравнению с контрольной. Что касается депрессии, то статистически значимых различий в ее выраженности у больных основной и контрольной групп отмечено не было. Однако была отмечена общая тенденция к снижению выраженности депрессивной симптоматики в обеих группах. Эти данные можно объяснить тем, что больные получали и традиционное дерматологическое лечение, и улучшение состояния кожи благоприятно сказывалось на психическом состоянии больных.

Напомним, что депрессия связана в основном с Th1-, а тревога — с Th2-реакциями. В связи с этим возникает вопрос, почему галавит, будучи препаратом, снижающим активность провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО α), у больных псориазом оказывал главным образом противотревожное, а не антидепрессивное действие. Этот парадоксальный эффект применения галавита, по-видимому, объясняется общими особенностями функционирования организма у больных псориазом. Можно предположить, что у депрессивных больных без псориаза применение галавита оказалось бы эффективным (но такие исследования не проводились). При псориазе торможение галавитом Th1-реакций способствовало в первую очередь редукации кожного процесса (уменьшению выраженности инфильтрации и т. д.), т. е. действие препарата проявлялось на соматическом уровне, т. е. на уровне соматического, а не психологического компонента депрессии. Это позволяет предполагать, что кожные нарушения при псориазе «берут на себя» компонент общего депрессивного состояния, затрагивающего организм в целом; именно в отношении этого компонента оказался эффективным галавит (подчеркнем еще раз, что патологические кожные процессы *участвуют* в развитии депрессии, а не являются ее причиной или следствием). Этим объясняется также и то, что торможение Th1-реакций не вызвало переключения на Th2-реакции и развития тревоги; напротив, галавит при псориазе оказывал противотревожное действие. Более детальное изучение механизмов влияния галавита на психический статус при различных болезнях требует специальных исследований.

6.6. Заключение

Таким образом, лечение различных хронических дерматозов оказывается более эффективным при комплексном подходе, включающем в себя методы воздействия как на соматическую, так и на психическую сферу больных. Мишенью для терапии в данном случае выступают единые механизмы, проявляющиеся на психологическом уровне как депрессия или тревога, на соматическом — как инертные и стереотипно повторяющиеся висцеро-вегетативные расстройства и собственно кожные высыпания. Эти механизмы включают общее изменение баланса между тормозными и возбуждающими субстанциями (ГАМК, аспарат, глутамат), изменение активности нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), нейропептидов, гормонов в ЦНС и периферических тканях, изменение синтеза интерлейкинов, интерферонов и других субстанций, ответственных за деятельность интегративных систем организма. Именно поэтому применение препаратов с антидепрессивным или противотревожным действием может оказывать иммуномодулирующий эффект, как и наоборот, применение иммуномодуляторов может вызывать антидепрессивный или анксиолитический эффект. Эти данные еще раз подтверждают неоднократно подчеркивавшуюся в нашей работе мысль о единстве организма.

Послесловие

В настоящей книге рассмотрены основы психодерматологии — научной дисциплины, занимающейся изучением комплекса связей и отношений между кожей и психикой, выявляемых как в норме, так и в условиях болезни кожи либо болезни психики. Дана характеристика предмета психодерматологии, впервые выделены его уровни или пласты (внутрисистемный, межсистемный, надсистемный) и стороны (физиологическая, патофизиологическая, психологическая, патопсихологическая). Предложена методология описания психосоматических дерматозов, основывающаяся на разграничении двух этапов исследования — аналитического и синтетического. Сформулированы цель и задачи психодерматологии. Предпринят анализ современных данных о взаимосвязях между кожей и психикой, выявляемых при различных кожных болезнях. Охарактеризованы дерматозы, в развитии которых участвуют психические факторы, с одной стороны, и психические расстройства, выявляемые у дерматологических больных, — с другой. Рассмотрен вопрос о «первичности» и «вторичности» дерматоза и по отношению к нарушениям психики и предложено его решение. Проанализированы данные о вовлеченности в патогенез кожных болезней различных интегративных систем организма, включая нервную и иммунную систему. Особое внимание уделено анализу взаимодействий между указанными системами, кожей и психической сферой больных.

Кроме того, на примере сочетания атопического дерматита или псориаза с шизотипическим расстройством личности в работе рассмотрены факторы, влияющие на патогенез и течение дерматозов у больных с сопутствующими психическими расстройствами. Выделены варианты течения дерматоза при сопутствующих психических расстройствах. Впервые вскрыта взаимосвязь между Th1/Th2-балан-

сом, нейрофизиологическими механизмами тревоги и депрессии и патогенезом атопического дерматита и псориаза. Описаны и проанализированы сходства и различия в психопатологической симптоматике у больных атопическим дерматитом и псориазом, обоснована связь этих сходств и различий с иммунологическими нарушениями. Выявлены различия в иммунном статусе больных дерматозами с сопутствующими психическими расстройствами и без них. Это позволило впервые сформулировать положение о надсистемных механизмах развития атопического дерматита и псориаза и описать единый сценарий функционирования различных систем организма при указанных дерматозах.

При написании этой книги потребовалось проанализировать огромный фактический материал, накопленный за многие годы развития как отечественной, так и зарубежной дерматологии, психиатрии, медицинской психологии, психофизиологии (это позволило выявить некоторые общие закономерности постановки и решения проблем в медицинской науке и сделать несколько обобщений, включая характеристику предмета психодерматологии и описание надсистемных механизмов развития психосоматических дерматозов). Однако вполне понятно, что в современных условиях учесть абсолютно все ценные публикации и материалы практически невозможно. Автор с благодарностью примет от своих коллег указания на неизвестные ему работы, а также любые замечания и пожелания относительно содержания данной книги.

Пользуясь случаем, автор выражает сердечную благодарность главному врачу КВКД № 29 г. Москвы Юлии Ивановне Шibaевой за предоставленную возможность приема больных и проведения всех необходимых исследований.

Список литературы

- Абельсон Ю. О.* Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов // *Успехи физиологических наук.* 1985. Т. 16. № 2. С. 33–60.
- Абрамец И. И., Комиссаров И. В., Самойлович И. М.* Синаптические эффекты ноотропов: механизмы вовлечения глутаматных рецепторов // *Архив клин. эксп. мед.* 1996. Т. 5. № 1. С. 73–79.
- Адаскевич В. П.* Пунктурная физиотерапия иммуномедирированных дерматозов // *Рус. мед. журн.* 1998. Т. 6. № 6.
- Адаскевич В. П., Зыкова О. С.* Эозинофильные дерматозы // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 1998. № 4.
- Айзятулов Р. Ф., Юхименко В. В.* Значение факторов риска в возникновении и течении псориатической болезни // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2001. № 1. С. 41–43.
- Альцигулер В. Б., Кравченко С. Л., Русинов А. В.* Клиническая эффективность препарата «Пиразидол» при лечении больных алкоголизмом и героиновой наркоманией // *Психиатрия и фармакотерапия.* 2004. № 4. С. 192–194.
- Аляви С. Ф., Рахматов А. Б.* Клиническая ценность изучения интерферонового статуса у больных псориазом // *Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ.* Т. 1. Дерматология. СПб., 2003а. С. 10.
- Аляви С. Ф., Рахматов А. Б.* Роль цитокинов в патогенезе псориатической болезни // *Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ.* Т. 1. Дерматология. СПб., 2003б. С. 10–11.
- Анисимова Т. В.* Характеристика психологического статуса больных красным плоским лишаем // *Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и венерологии», посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ. М., 2002.* С. 10–11.
- Анохин П. К.* Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980.
- Антропов Ю. Ф.* Роль депрессии в патогенезе кожной патологии у детей и подростков // *Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сборник трудов юбилейной конференции, посвященной 5-летию ка-*

- федры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ. М., 1997.
- Архипенкова А. А., Бутов Ю. С., Верещагина В. М., Туманян А. Г., Суколин Г. И.* Клиническое значение изменения уровня фибронектина крови при псориазе // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2004. № 3. С. 23–27.
- Ашмарин И. П.* Гипотеза о существовании новой высшей категории в иерархии регуляторных пептидов // Нейрохимия. 1987. Т. 6. № 1. С. 23–28.
- Ашмарин И. П., Обухова М. Ф.* Кумулятивные данные о центральном действии регуляторных пептидов гипоталамуса // Структура и энергетика нервной системы. Л., 1986. Вып. 25. С. 3–17.
- Бахмистерова А. А., Бычко-Токовой И. С.* Об иммунокорректирующей терапии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. 2000. № 4. С. 41–45.
- Белоусова Т. А., Иванов О. Л., Дороженко И. Ю.* Психодерматологические аспекты патогенеза дерматозов // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и венерологии», посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии РДКБ. М., 2002. С. 13–14.
- Белоусова Т. А., Дороженко И. Ю., Терентьева М. А.* Нозогенные реакции у больных дерматозами фациальной локализации // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006а. № 1. С. 41–45.
- Белоусова Т. А., Львов А. Н., Дробижев М. Ю., Савенков В. В., Макух Е. А.* Эпидемиология психических расстройств у больных различными дерматозами // VI научно-практическая конференция «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика. Международная специализированная выставка «Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии — 2006». Сборник тезисов. М., 2006б. С. 29–30.
- Бержере Ж. (ред).* Психоаналитическая патопсихология. М., 2001.
- Берн Э.* Игры, в которые играют люди (психология человеческих взаимоотношений). М., 1988.
- Блонский П. П.* Память и мышление. СПб.: Питер, 2001; 2-е изд. М.: КомКнига/URSS, 2007.
- Большой толковый медицинский словарь. Т. 1–2. М., 1998.
- Боткина А. С.* Клинико-метаболические и генетические аспекты атопического дерматита у детей: Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. М., 2003.
- Братухина Г. Д.* Клинико-иммуногенетическая оценка эффективности препарата «Глутоксим» у больных псориазом // Первый российский кон-

- гресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. Дерматология. СПб., 2003. С. 21.
- Букреев В. И.* Купирование псориазического поражения кожи при ларвированной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1997. № 2. С. 49–50.
- Бутов Ю. С., Хрусталева Е. А., Федорова Е. Г., Марченко Л. Ф., Туркина Т. И.* Влияние липидостабилизирующей терапии на показатели иммунной реактивности и липидного обмена у больных псориазом (сообщение 2) // Рос. журн. кож. и вен. бол. 1999. № 6. С. 24–26.
- Бутов Ю. С., Хрусталева Е. А., Федорова Е. Г., Косулина А. Е., Масалова А. А.* Псориаз и синдром ранней реполяризации желудочков // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000а. № 2. С. 17–21.
- Бутов Ю. С., Попов К. В., Парфенов Л. С., Васильева Л. Е.* Трансэпидермальная потеря влаги у больных атопическим дерматитом // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000б. № 3. С. 25–27.
- Бутов Ю. С., Архипенко А. А., Суколина О. Г., Туманян А. Г.* Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2005. № 3. С. 24–28.
- Вавилов А. М., Самсонов В. А., Димант Л. Е. и соавт.* Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. 2000. № 4. С. 4–5.
- Валлон А.* Психическое развитие ребенка. СПб.: Питер, 2001.
- Варшавский К. М.* Гипносуггестивная терапия (лечение внушением в гипнозе). Л., 1973.
- Василенко А. А., Силина Л. В., Завьялов А. В., Мятенко Н. И.* Оценка влияния сеансов транскраниальной электростимуляции на устойчивые и мобильные свойства личности больных акне // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича. М., 2004. С. 14–15.
- Ветлугина Т. П.* Иммунная система при шизофрении. Томск: Раско, 2000.
- Вольский Г. Г.* Взаимодействие глюкокортикоидных гормонов с мембранами митохондрий // Укр. биохим. журн. 1987. Т. 39. № 1. С. 55–61.
- Воронина Т. А.* Фармакология современных противосудорожных средств // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. С. 3–30.
- Воронина Я. Ю.* Комплексная терапия больных псориазом с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.

- Воскресенский Б. А. «Ключевые» переживания при основных формах невротоз. Дисс... канд. мед. наук. М., 1979.
- Галиуллина Л. А., Хафизьянова Р. Х. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ксимедона в лечении псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. 1999. № 4. С. 38–39.
- Гилер У., Нимайер Ф., Купфер Й., Львов А. Н. Атопический дерматит — нейрогенная воспалительная реакция? // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 46–52.
- Гиндикин В. Я. Лексикон малой психиатрии. М.: Крон-Пресс, 1997.
- Голиков П. П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988.
- Головин С. Ю. Словарь практического психолога. Минск, 1997.
- Гольдштейн Л. М. Атопические дерматиты по данным англо-американской литературы // Вестн. дерматол. и венерол. 1967. № 12.
- Гольцова Е. Н., Медведева О. В., Суховой Ю. Г. Содержание интерлейкина-4 и гамма-интерферона в сыворотке крови и воспалительном инфильтрате кожи больных псориазом // Актуальные проблемы уретрогенных инфекций, передаваемых половым путем. Новые лекарственные препараты в дерматовенерологической практике: Материалы научно-практической конференции 27–28 ноября 2003 года. М., 2003. С. 33–34.
- Горбушов В. В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией // Вестн. дерматол. и венерол. 1998. № 2. С. 51–53.
- Горизонтов П. Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз / под ред. П. Д. Горизонтова. М.: Медицина, 1981. С. 5–28.
- Горохова В. Н. Нервно-психические нарушения у больных экземой, псориазом и нейродермитом и особенности их психотерапии: Автореферат дисс... канд. мед. наук. Курск, 1974.
- Гребенников В. А., Дакиева Л. М. Психологический статус больных псориазом в условиях хронического стресса // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. СПб., 2003. С. 33–34.
- Грамов Л. А. Нейропептиды. К.: Здоров'я, 1992.
- Губский Ю. И., Шаповалова В. А., Кутько И. И., Шаповалов В. В. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев, 1997.
- Данилова Н. Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. М., 1992.

- Дегтяр Ю. С., Добродеева Л. К.* Состояние иммунного статуса у больных экземой на Европейском Севере России // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2001. № 1. С. 44–46.
- Денисов М. Ю.* Состояние пищеварительного тракта и его реактивность при атопическом дерматите у детей // *Детская гастроэнтерология: Сборник материалов 6-й конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. М., 1999. С. 28–29.
- Дмитрачков В. В., Дмитричкова О. В., Назаренко О. Н., Волкова О. Н., Рожанец А. Н.* Патология различных отделов пищеварительного тракта у детей с аллергодерматозами // *Детская гастроэнтерология: Сборник материалов 6-й конференции «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. М., 1999. С. 13–15.
- Довжанский С. И., Пинсон И. Я.* Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2006. № 1. С. 14–18.
- Долгих В. Т.* Основы иммунопатологии. М., Н. Новгород, 2003.
- Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А.* Молекулярные механизмы функционирования мускариновых холинорецепторов // *Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства.* 1989. Т. 19. С. 1156.
- Дороженко И. Ю.* Современные аспекты психофармакотерапии психодерматологических расстройств // *Психиатр. и психофармакотер.* 2004. № 6. С. 274–276.
- Дороженко И. Ю., Белоусова Т. А., Терентьева М. А., Фрагина А. В.* Лечение реактивных депрессий, коморбидных хроническим дерматозам с преимущественным поражением открытых участков кожи (опыт применения пипразидола) // *Рус. мед. журн.* 2003. Т. 11. № 17. С. 957–959.
- Дороженко И. Ю., Львов А. Н.* Терапия психических расстройств в дерматологической практике: современный взгляд на проблему // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2006. № 4. С. 16–21.
- Евстафьев В. В., Шейнкман В. Л.* Прогностическое значение иммунопатологических показателей при псориазе // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2000. № 1. С. 28–30.
- Елецкий В. Ю.* Пограничные психические расстройства у больных с хроническими дерматозами // *VIII Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. Тез. докл. М., 1988.*
- Елькин В. Д.* Психовегетативные дисфункции у больных хроническими дерматозами и влияние на них активного двигательного режима // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2001. № 1. С. 14–18.

- Елькин В. Д.* Влияние активного двигательного режима на вегетативные функции у больных хроническими дерматозами // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2003. № 3. С. 34–38.
- Емельянов Н. А., Герасимова И. А.* Кортикостероиды и обмен веществ в головном мозгу. Л.: Наука, 1990.
- Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996.
- Ершов Ф. И.* Интерфероны и их индукторы: итоги и перспективы // Циклоферон — от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона. СПб., 2002. С. 7–12.
- Жариков Н. М., Урсова Л. Г., Хритинин Д. Ф.* Психиатрия. М.: Медицина, 1989.
- Желтаков М. М., Скрипкин Ю. К., Самов Б. А.* Электросон и гипноз в дерматологии. М., 1963.
- Завадский В. Н.* Лечение дерматозойного бреда // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 27–28.
- Загзтдинова Р. М., Иванова М. А., Колодкин Д. Е., Снегирев А. Я.* Влияние озонотерапии на иммунные нарушения у больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. 2006а. № 2. С. 22–24.
- Загзтдинова Р. М., Филимонов М. А., Иванова М. А., Орлов С. А.* Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у больных псориазом // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006б. № 2. С. 20–24.
- Загзтдинова Р. М., Филимонов М. А., Трусов В. В., Орлов С. А., Иванова М. А.* Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции // Вестн. дерматол. и венерол. 2006с. № 3. С. 13–15.
- Зайцева О. Г.* Психические расстройства у больных хроническими дерматозами. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.
- Зинченко Ю. П.* Произвольная регуляция при функциональных сексуальных расстройствах (на модели психогенной импотенции): Автореферат дисс. ... канд. психол. наук. М., 1998.
- Иванов О. Л.* Проблемы психодерматологии в трудах представителей Рахмановской школы // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 7–10.
- Иванов О. Л., Львов А. Н., Остришко В. В., Новоселов В. С., Колесников Д. Б.* Психодерматология: история, проблемы, перспективы // Рос. журн. кож. и вен. бол. 1999. № 1. С. 28–38.
- Иванов О. Л., Смагин М. А., Львов А. Н., Монахов С. А., Остришко В. В.* Психоэмоциональные расстройства у больных акне различной степени тяжести // Сборник трудов юбилейной научно-практической конфе-

- ренции «Современные вопросы дерматологии и венерологии», посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ. М., 2002. С. 39–41.
- Иванов О. Л., Белоусова Т. А., Дороженко И. Ю., Терентьева М. А., Фрагина А. В.* Особенности психических расстройств у больных розацеа // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. СПб., 2003. С. 40–41.
- Иванов О. Л., Львов А. Н.* Краткий очерк истории психодерматологии // Психиатр. и психофармакогер. 2004. № 6. С. 266–267.
- Иванов О. Л., Львов А. Н.* Новые подходы в наружной терапии псориаза: эффективность двухступенчатой схемы дайвобет + дайвонекс // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2005. № 6. С. 49–53.
- Иванова И. Н.* Опыт применения психотерапии в лечении дерматозов // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сборник трудов юбилейной конференции, посвященной 5-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ. М., 1997.
- Иванова И. Н., Иванова Г. Н.* Възможности за психотерапия в дерматологията // Психосоматична медицина. България. 1997. № 1. С. 56–62.
- Иванова И. Н., Мансуров Р. А.* Възможности рефлексотерапии и психотерапии в дерматологии // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. СПб., 2003а. С. 43.
- Иванова И. Н., Мансуров Р. А.* Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем // Вестн. дерматол. и венерол. 2003б. № 5. С. 28–30.
- Исаев Д. Н., Калашиников Б. С.* Психические нарушения у детей, больных нейродермитом и псориазом // Журн. невропатологии и психиатрии. 1987. № 11. С. 1700–1704.
- Исаев Д. Н., Калашиников Б. С.* Клиника и коррекция пароксизмальных нервно-психических расстройств у детей, страдающих нейродермитом // Вестник дерматологии и венерологии 1989, № 12. С. 36–40.
- Исаков С. А.* Антиоксидантные и пероксидные параметры крови, их патогенетическое и диагностическое значение у больных атопическим дерматитом // Вестн. дерматол. и венерол. 2002. № 2. С. 37–40.
- Исаков С. А., Белотелова Л. К., Викторова Т. Н., Колобаев В. И., Сонин Д. Б.* Активность сывороточной супероксидазы у больных псориазом // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича. М., 2004а. С. 7–8.
- Исаков С. А., Белотелова Л. К., Колобаев В. И., Сонин Д. Б.* Клинико-лабораторная диагностика перекисного окисления липидов и структурно-

- функционального состояния биомембран у больных хроническими дерматозами // *Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича*. М., 2004b. С. 8–9.
- Ишутина Н. П.* Особенности нервно-психических нарушений при некоторых кожных заболеваниях // *Актуальные вопросы психиатрии*. Мат. сессии. Вып. 1. Томск, 1983. С. 101–103.
- Ишутина Н. П., Раева Т. В.* Депрессивные расстройства и их терапия в дерматологической практике // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 1999. № 2.
- Калашиников Б. С.* Клиника и терапия пограничных психических нарушений у детей, страдающих нейродермитом. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Л., 1986.
- Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж.* Клиническая психиатрия: перевод с английского, дополненный / Гл. ред. Т. Б. Дмитриева. М., 1998.
- Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж.* Клиническая психиатрия: В 2 т. М.: Медицина, 1994.
- Картамышев А. И.* Гипноз в дерматологии. Ташкент, 1936.
- Катунина О. Р.* Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005а. № 1. С. 19–22.
- Катунина О. Р.* Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005b. № 2. С. 25–28.
- Кемпинский А.* Психология пизофрении. СПб.: Ювента, 1998.
- Кениксфест Ю. В., Кунгуров Н. В., Кохан М. М.* Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения атопического дерматита у детей // *Клин. дерматол. и венерол.* 2004. № 1. С. 40–42.
- Керимов С. Г., Исмаилова М. Ю., Ахмедова Э. П.* Особенности психоэмоционального состояния больных псориазом в период обострения // *Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ*. Т. 1. СПб., 2003. С. 47.
- Кинго К., Кекс С., Силм Х., Вассар П.* Полиморфизм гена интерлейкина-20 при хроническом псориазе бляшечного типа // *Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ*. Т. 1. Дерматология. СПб., 2003. С. 48.
- Клеменова И. А.* Межклеточные молекулы адгезии при псориазе // VI научно-практическая конференция «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика. Международная специализированная выставка «Новые лекарственные пре-

- параты и средства в дерматологии и косметологии – 2006». Сборник тезисов. М., 2006. С. 75–76.
- Клюшник Т. П., Туркова И. Л., Даниловская Е. В., Козлова И. А., Башина В. М., Симашкова Н. В., Вабищевич Н. К.* Корреляция между уровнем аутоантител к фактору роста нервов и клиническими особенностями шизофрении у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 1. С. 49–52.
- Козловская Г. В., Клюшник Т. П., Калинина М. А., Щербакова И. В., Голубева Н. И.* Предварительные результаты применения нового иммуномодулятора ронколейкина в комплексной терапии детей, больных шизофренией // Психиатр. и психофармакотер. 2005. № 5. С. 259–262.
- Козловский В. Л.* От патогенеза тревоги к применению анксиолитиков // Психиатрия и психофармакология. 2002. № 2. С. 51–52.
- Коляскина Г. И., Секирина Т. П., Андросова С. Г., Пантелеева Г. П., Цуцук-овская М. Я. и др.* Иммунная система при шизофрении // Сибирский вестн. психиатр. и наркол. 2003. № 1. С. 21–24.
- Корнева Е. А., Шхинек Э. К.* Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988.
- Короткий Н. Г., Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Григорьева Е. Б.* Патогенетическая роль нарушений гормональной регуляции, полостного, пристеночного пищеварения и всасывания при атопическом дерматите у детей и их коррекция препаратом системной энзимотерапии // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000. С. 12–17.
- Короткий Н. Г., Уджуху В. Ю., Абдуллаева А. Э., Шарова К. М., Кубылинский А. А.* Комплексная иммуномодулирующая терапия при псориазе // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2001. № 2. С. 15–18.
- Короткий Н. Г., Таганов А. В., Тихомиров А. А., Стрельчук О. Г.* Изменение индекса SCORAD у детей, страдающих атопическим дерматитом, получавших адвантан в качестве монотерапии // Материалы региональной научно-практической конференции к 40-летию кафедры дерматовенерологии ВГМУ и 10-летию МУП «Врачебная косметологическая лечебница». Владивосток. 2001. С. 28–32.
- Короткий Н. Г., Шарова Н. М., Чупров А. Б.* Состояние гуморальной регуляции кровообращения у больных гнездой алопецией // Актуальные проблемы уретрогенных инфекций, передаваемых половым путем. Новые лекарственные препараты в дерматовенерологической практике: Материалы научно-практической конференции 27–28 ноября 2003 года. М., 2003. С. 57.
- Короткий Н. Г., Шарова Н. М., Антропов Ю. Ф., Сидоренко О. А.* Особенности психического статуса детей, страдающих атопическим дерматитом // Вестн. последипл. мед. обр. 2004. № 1. С. 27–28.

- Короткий Н. Г., Песляк М. Ю.* Псориаз как следствие включения β -стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) // Вестн. дерматол. и венерол. 2005. № 1. С. 9–18.
- Короткий Н. Г., Полякова А. А.* Современная терапия тяжелых форм псориаза // Consilium medicum. Приложение: Дерматология. 2005. С. 25–26.
- Короткий Н. Г., Таганов А. В.* Применение стероида адвантана (метилпреднизолона ацепоната) при лечении аллергодерматозов у детей // Вестн. дерматол. и венерол. 2000. № 3. С. 61–63.
- Корсунская И. М., Суворова К. Н., Резникова М. М., Путинцев А. Ю., Аветилян С. С.* Глутоксим в комплексной терапии тяжелых форм псориаза // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. Дерматология. СПб., 2003. С. 53.
- Корсунская И. М., Резникова М. М.* Стратегия терапии псориагической болезни // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 3. С. 176–179.
- Кочергин Н. Г.* Опыт применения неорала при атопическом дерматите у детей // Рос. журн. кож. и вен. бол. 1998. № 2. С. 35–37.
- Кочергин Н. Г.* Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита: Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
- Кочергин Н. Г.* Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии // Рус. мед. журн. 2004. № 18. С. 1076–1081.
- Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М.* Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 11–15.
- Кочергин Н. Г., Чикин В. В.* Циклоспорин А при атопическом дерматите (обзор литературы) // Рос. журн. кож. и вен. бол. 1998. № 2. С. 32–35.
- Кошевенко Ю. Н.* Психосоматические дерматозы в косметологической практике. Особенности клиники, патогенеза, лечения, профилактики и реабилитации // Рос. журн. кож. и вен. бол. 1999. № 6. С. 60–65.
- Краснов В. Н.* Депрессии в общемедицинской практике // Психиатр. и психофармакотер. 2002. № 5. С. 181–183.
- Кулагин В. И., Боговиц П. Г., Войнич З. В., Хамаганова И. В., Шекрота А. Г., Фидаров А. В., Кулагин А. В.* Влияние интервальной нормобарической гипоксии на клиническую картину атопического дерматита у детей // Вестник РГМУ. 2000. № 5 (15). С. 20–23.
- Кулагин В. И., Хамаганова И. В., Войнич З. В., Шекрота А. Г., Макушина З. В.* Применение лазеропунктуры в комплексной терапии детей, страдающих атопическим дерматитом // Сборник научных работ кафедры

кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Минздрава России. М., 2004. С. 11–12.

Кулагин В. И., Павлова О. В. Иммуномодулирующая терапия больных псориазом с сопутствующими психическими расстройствами // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. Т. 1. Тезисы научных работ. М., 2005b. С. 19–20.

Кулагин В. И., Павлова О. В. Эффективность пирозидола в комплексной терапии больных атопическим дерматитом // Материалы юбилейной научно-практической конференции памяти профессора М. М. Желтакова «Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем» (7 декабря 2004 г): сб. трудов. М.: «Анахарсис», 2004. С. 41–42.

Кулагин В. И., Павлова О. В. Атопический дерматит и психозы: обсуждение патогенеза и поиск эффективного лечения // Вестн. последипл. мед. обр. 2005а. № 1. С. 6–9.

Кулагин В. И., Павлова О. В. Применение пирозидола в практике дерматолога // V научно-практическая конференция «Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии. 28–29 сентября 2005 г. Сборник тезисов. М., 2005с. С. 79–80.

Кулагин В. И., Павлова О. В. Особенности патогенеза и лечения атопического дерматита у больных психозами // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2005d. № 5. С. 34–36.

Кулагин В. И., Павлова О. В. Опыт применения пирозидола при атопическом дерматите // Вопросы дерматологии, косметологии, клинической микологии и ИППП. Сборник трудов юбилейной конференции / Под ред. проф. Ю. С. Бутова. М.: РГМУ, 2005е. С. 28–29.

Кулагин В. И., Шекрота А. Г. Лечение алопеции у детей с использованием интервальной гипокситерапии // Сборник научных работ кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Минздрава России. М., 2004. С. 14–15.

Куликова Т. Ю., Гурина О. И. Применение иммуномодулятора «Галавит» у больных с невротическими и соматоформными расстройствами // Психиатрия и психофармакотер. 2004. Т. 6. № 2. С. 88–90.

Кунгуров Н. В., Матусевич С. Л., Гольцов С. В., Суховой Ю. Г. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных распространенным псориазом при наличии у них клинических признаков иммунодефицитного состояния // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002. № 2. С. 33–36.

- Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Мирина Ю. Г., Ведерникова С. В.* Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2004. № 3. С. 23–29.
- Кунгуров Н. В., Филимонова Н. Н., Тузаникина И. А.* Иммуномодулятор полиоксидоний в терапии больных псориазической болезнью // *Применение иммуномодулятора полиоксидония в терапевтической практике.* М.: Государственный научный центр Институт иммунологии МЗ РФ, 2004. С. 34–42.
- Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Мирина Ю. Г., Сазонов С. В., Береснева О. Ю.* Клиническая эффективность и иммуноморфологическая характеристика действия ингибитора кальциневрина при терапии больных атопическим дерматитом // *Клин. дерматол. и венерол.* 2005. № 3. С. 107–111.
- Курдина М. И.* Антицитокиновая терапия — новое направление в лечении псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005. № 1. С. 3–8.
- Курдина М. И., Антропова Ю. Г., Ильинская О. П., Песков А. Я., Парфенова Е. В.* Экспрессия урокиназы и ее рецептора в коже больных псориазом // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002. № 1. С. 9–12.
- Лаврова М. А., Данилов С. И.* Характеристика адекватности оценки кожной патологии лицами, страдающими психическими расстройствами // *Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ.* Т. 1. СПб., 2003. С. 65.
- Левковец И. Л., Разнатовский К. И.* Новый метод оценки вегетативного статуса у больных атопическим дерматитом // *Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ.* Т. 1. СПб., 2003. С. 66–67.
- Леонтьев А. Н.* Лекции по общей психологии. М., Смысл, 2001.
- Лесик Н. В.* Патогенетическая терапия больных атопическим дерматитом на основе клинико-психо-вегето-иммунных взаимодействий // *Дисс. ... канд. мед. наук.* М., 1988.
- Львов А. Н.* К вопросу о психосоматических заболеваниях в дерматологии // *Психiatr. и психофармакотер.* 2004. № 6. С. 272–274.
- Львов А. Н.* Патомимии в дерматологической практике (лекция) // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2006. № 4. С. 35–46.
- Львов А. Н., Терентьева М. А.* Невротические экскориаии, коморбидные инволюционной истерии // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2005. № 6. С. 40–44.

- Мазурина Н. Л., Котлуков В. К., Егорова Н. Ю. и др.* Значение стафилококковой инфекции в манифестации и тяжелых обострениях детской экземы у детей раннего возраста // Педиатрия. 1996. № 3. С. 60–63.
- Маркушева Л. И., Самсонов В. А., Фомина Е. Е., Кеда Ю. М., Морозова М. С., Димант Л. Е.* Антитела к фибробластам кожи человека у больных различными дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол. 1998. № 2. С. 31–33.
- Матвейчук В. В.* Значимость психо-эмоциональных факторов в патогенезе атопического дерматита // Материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры кожных и венерических болезней. М., 1999. С. 8–9.
- Матушевская Е. В., Свирицевская Е. В., Эртнеева И. Я., Шевченко М. А.* Эффективность пимекролимуса в терапии атопического дерматита // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 1. С. 36–42.
- Матушевская Е. В., Свирицевская Е. В.* Атопический дерматит: Этиология и патогенез. Подходы к терапии. М., 2004.
- Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2. М.: Медицина, 1996.
- Минкин С. В.* Рефлексотерапия атопического дерматита у детей // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2004. № 2. С. 15–17.
- Монахов С. А., Иванов О. Л., Львов А. Н.* Акне и психоэмоциональные расстройства // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. СПб., 2003. С. 174–175.
- Морозов Г. В., Шумский Н. Г.* Введение в клиническую психиатрию. Н. Новгород, 1998.
- Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г.* Применение пиразидола при лечении депрессий: Информационное письмо. М.: ЗАО «Мастерлеж», 2004. С. 4–23.
- Найденов Ю. Н., Мироньчев Г. Н., Комаристов Н. А.* Изменения нервно-психического состояния больных хроническими дерматозами // Военный медицинский журнал. 1991. № 2. С. 59–70.
- Найденова Н. Н., Семке В. Я., Невидимова Т. И. и др.* Интерферон и другие цитокины при основной нервно-психической патологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. С. 85–87.
- Налди Л., Рзани Б.* Псориаз // Доказательная медицина. Вып. 2. Часть 6. М., 2003. С. 1862–1888.
- Науменко Е. В., Дыгало Н. Н., Маслова Л. Н.* Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном оттогенезе // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейро-эндокринной регуляции стресса. Новосибирск: Наука, 1990. С. 40–54.
- Николаева В. В.* Влияние хронической болезни на психику. М., 1987.

- Никольский П. В.* Причины кожных болезней. Варшава, 1901.
- Никулин Н. К., Пантелеева Г. А., Дмитренко К. В.* Экзема: патогенетическая терапия // Вестн. дерматол. и венерол. 2000. № 4. С. 48–49.
- Новиков А. И., Кононов А. В., Охлопков В. А., Правдина О. В., Братухина Г. Д., Городилов Р. В.* Иммунохимические исследования при псориазе // Вестн. дерматол. и венерол. 2003. № 3. С. 26–28.
- Нуллер Ю. Л.* Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакология. 2002. № 2. С. 46–48.
- Олисова О. Ю.* Современные подходы к ведению больных псориазом // Рус. мед. журн. 2004. № 4. С. 182–185.
- Остришко В. В., Иванов О. Л., Новоселов В. С., Колесников Д. Б.* Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных атопическим дерматитом // Вестн. дерматол. и венерол. 1998. № 2. С. 34–37. № 3. С. 40–42.
- Остришко В. В., Львов А. Н.* Психотропные средства, используемые в дерматовенерологии // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000. № 1.
- Павлов И. П.* 20-летний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М., 1951.
- Павлова О. В.* Психосоматические аспекты патогенеза хронических кожных заболеваний // Психологический журнал. 2003. Т. 24. № 5. С. 88–94.
- Павлова О. В.* Развитие психодерматологии в России и за рубежом: Учебное пособие для студентов старших курсов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов. М.: МАКС Пресс, 2003b.
- Павлова О. В.* Применение препарата «аллертек» в терапии различных дерматозов // Вестник РГМУ. 2004а. № 1(32). С. 28–32.
- Павлова О. В.* Проблемы современной психодерматологии: Монография. М.: ООО «Петроруш», 2004b.
- Павлова О. В.* Новые аспекты патогенетической терапии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. 2005. № 6. С. 36–39.
- Павлова О. В.* Иммуномодулирующая терапия псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 21–24.
- Павлова О. В., Кулагин В. И.* Опыт применения препарата «Галавит» при псориазе // Terra Medica. 2005а. № 2. С. 62–64.
- Павлова О. В., Кулагин В. И.* Проблемы психосоматического подхода в дерматологии // V научно-практическая конференция «Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии. 28–29 сентября 2005 г. Сборник тезисов. М., 2005b. С. 110–111.

- Павлова О. В., Кулагин В. И.* Новые аспекты патогенеза и лечения атопического дерматита // Вестник РГМУ. 2005с. № 6. С. 45–49.
- Павлова О. В., Кулагин В. И.* Особенности течения атопического дерматита и вульгарного псориаза у больных с сопутствующей вялотекущей психозфренией // Вопросы дерматологии, косметологии, клинической микологии и ИППП. Сборник трудов юбилейной конференции / Под ред. проф. Ю. С. Бутова. М.: РГМУ, 2005d. С. 45–46.
- Павлова О. В., Скрипкин Ю. К.* Психо-нейро-иммунные взаимодействия при псориазе // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры дерматовенерологии и 5-летию кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Иркутского ГМУ / Под общ. ред. А. И. Якубовича. Иркутск, 2006а. С. 48–50.
- Павлова О. В., Скрипкин Ю. К.* Опыт лечения распространенного вульгарного псориаза // Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и дерматокосметологии: материалы V съезда дерматовенерологов Респ. Беларусь (г. Минск, 20–21 сентября 2006 г.) / гл. ред. Н. З. Ягвдик. Минск: ДокторДизайн, 2006b. С. 414–415.
- Пайнз Д.* Бессознательное использование своего тела женщиной. СПб., 1997.
- Пальцев М. А.* Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Архив патологии. 1996. Т. 58. № 6. С. 3–7.
- Перверзева И. В., Бобынцев И. И., Силина Л. В.* Стандартизированный тест акцентуации свойств темперамента в оценке психосоматического статуса больных атопическим дерматитом // VI научно-практическая конференция «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика. Международная специализированная выставка «Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии – 2006». Сборник тезисов. М., 2006. С. 132–133.
- Перехрестенко А. П.* Иммунопатогенез псориазической болезни // Лікарські справи. 2000. № 5. С. 10–14.
- Петровский А. В., Ярошевский М. Г.* Основы теоретической психологии. М., 1999.
- Полещук В. Л., Монахов К. И.* Особенности функциональной активности вегетативной нервной системы при атопическом дерматите // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. СПб., 2003. С. 94–95.
- Полотебнов А. Г.* Дерматологические исследования. СПб., 1886.
- Попов М. Ю.* Тревога в структуре острых психотических состояний как обоснование подходов к терапии // Психиатрия и психофармакология. 2002. № 2. С. 54–56.

- Попова И. С., Матушевская Е. В., Свирцевская Е. В.* Активация Т-хелперов 2-го типа и продукция ИЛ-13 при атопическом дерматите // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и венерологии», посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии РДКБ. М., 2002. С. 94.
- Раева Т. В., Ишутина Н. П., Матусевич С. Л., Котельникова А. Б.* Психологические аспекты качества жизни больных псориазом // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 32–35.
- Рассказов Н. И., Бунин В. Н., Волик А. П., Эсаулова Т. А.* Перспективы использования эндозкологической реабилитации в дерматовенерологии // Вестн. дерматол. и венерол. 2002. № 1. С. 20–22.
- Рахметов А. Б., Мирахметов У. М.* Лечение больных псориазом с сопутствующей неврологической симптоматикой // Вестник дерматологии и венерологии 1989, № 12. С. 43–45.
- Рейковский Я.* Экспериментальная психология эмоций. М., 1979.
- Романенко Г. Ф., Студницын А. А.* Принципы комплексной терапии больных дерматозами // Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний. Минск, 1983. Вып. 26. С. 31–32.
- Ромасенко Л. В., Тихонова Т. Н.* Применение пиразидола при лечении депрессивных расстройств у пациентов соматического стационара // Психиатр. и психофармакотер. 2004. № 3. С. 133–134.
- Рудых Н. М., Шевчук А. Ю.* Профиль секреции цитокинов у больных с длительным течением атопического дерматита // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. Т. 1. Тезисы научных работ. М., 2005. С. 32.
- Рукша Т. Г., Салмина А. Б., Кухарская Л. К.* Роль локального стероидогенеза в функционировании кожи // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры дерматовенерологии и 5-летию кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Иркутского ГМУ / Под общ. ред. А. И. Якубовича. Иркутск, 2006. С. 51–52.
- Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н.* Применение кортексина при лечении заболеваний центральной нервной системы: Методические рекомендации. СПб., 2003.
- Рыжак Г. А., Платонова Т. Н.* Применение кортексина при заболеваниях центральной нервной системы у детей: Методические рекомендации. СПб., 2004.
- Савенков В. В., Богданов А. Н.* Опыт клинического применения отечественного иммуномодулятора и детоксиканта полиоксидония в комплекс-

- ной терапии вульгарного псориаза и псориатического артрита (заметки из практики) // Механизм действия и клиническое применение «Полиоксидония». Выпуск № 3. М.: Государственный научный центр Институт иммунологии МЗ РФ, 2004. С. 95–96.
- Самсонов В. А., Резайкина С. Ю., Яшин М. М., Знаменская А. Ф., Бухова В. П.* Показатели опсонфагоцитарной системы у больных atopическим дерматитом и коррекция ликопидом выявленных нарушений // Вестн. дерматол. и венерол. 1999. № 4. С. 27–29.
- Саруханова А. Г., Маркушева Л. И., Самсонов В. А.* Уровень цитокинов в эпидермисе и сыворотке крови больных псориазом // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. Дерматология. СПб., 2003. С. 106.
- Свирицевская Е. В., Матушевская Е. В., Попова И. С., Эртнеева И. Я., Скрипкин Ю. К.* Механизмы патогенеза atopического дерматита // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. Дерматология. СПб., 2003. С. 110.
- Свирицевская Е. В., Шевченко М. А., Алексеева Л. Г., Матушевская Е. В., Эртнеева И. Я., Бержец В. М.* Продукция IgG и цитокинов у больных atopическим дерматитом // Вестн. дерматол. и венерол. 2005. № 1. С. 40–45.
- Семенов С. Ф., Попова Н. Н.* Нервно-психические заболевания в свете иммунопатологии мозга. М.: Медицина, 1969.
- Сергеев П. В., Шимановский Н. Л.* Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987.
- Сергеев Ю. В. (ред).* Atopический дерматит. М., 2002.
- Сергеев Ю. В. (ред).* Atopический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. М., 2003.
- Сергеев Ю. В.* Иммуные механизмы патогенеза и обоснование дифференцированных подходов к лечению и профилактике atopического дерматита. Автореферат дисс. ...докт. мед. наук. М., 1990.
- Сергеев Ю. В.* Atopический дерматит: от патогенеза к эффективной терапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004. № 3. Репринтное издание. С. 1–8.
- Сидоров Т. И., Панков М. Н., Файзулин Р. А.* Психологические особенности больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. 1999. № 6. С. 31–34.
- Силина Л. В.* Коррекция психосоматических нарушений у больных различными формами чешуйчатого лишая комплексной терапией // Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога: Мате-

- риалы научно-практической конференции 20–21 ноября 2001 г. М., 2001. С. 108–109.
- Симонов П. В.* Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981.
- Скрипкин Ю. К.* Гипносуггестивная и условнорефлекторная терапия некоторых дерматозов. М., 1956.
- Скрипкин Ю. К.* Нейродерматозы (вопросы этиологии, патогенеза и терапии). Дисс... докт. мед. наук. М, 1964.
- Скрипкин Ю. К.* Нейродермит (вопросы этиологии, патогенеза и терапии). М., 1967.
- Скрипкин Ю. К.* Кожные и венерические болезни. М., 2000.
- Скрипкин Ю. К., Богуш П. Г. и соавт.* Новые возможности наружной терапии псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2006. № 3. С. 33–36.
- Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. (ред).* Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 1999.
- Скрипкин Ю. К., Павлова О. В.* Эффективность грандаксина у больных хроническими дерматозами // *Сборник научных работ кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Минздрава России.* М., 2004. С. 8–10.
- Слободяник А. П.* Психотерапия, внушение, гипноз. Киев, 1983.
- Сметанников П. Г.* Психиатрия. СПб., 1996.
- Сметэрст Д.* Диффузный нейродермит // *Доказательная медицина.* Вып. 2. Часть 6. М., 2003. С. 1795–1816.
- Смирнова Г. И.* Аллергодерматозы у детей. М., 1998.
- Смолкин Ю. С., Чебуркин А. А., Ревакина В. А.* Механизмы развития атопического дерматита у детей (обзор литературы) // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2000. № 3. С. 25–29.
- Смулевич А. Б.* Психогении и невротические расстройства, выступающие в рамках динамики психопатий // *Психиатр. и психофармакотер.* 2000. № 4. С. 99–101.
- Смулевич А. Б.* Вялотекущая шизофрения в общемедицинской практике // *Психиатр. и психофармакотер.* 2002. № 5. С. 172–175.
- Смулевич А. Б.* Психические расстройства в дерматологии (к построению современной классификации) // *Психиатр. и психофармакотер.* 2004. № 6. С. 263–266.
- Смулевич А. Б., Глушков Р. Г., Андреева Н. И.* Пиразидол в клинической практике // *Психиатр. и психофармакотер.* 2003. № 2. С. 64–65.
- Смулевич А. Б., Концевой В. А., Дороженко И. Ю., Львов А. Н., Фролова В. И.* Дерматозойный (зоопатический) бред // *Психиатр. и психофармакотер.* 2004. № 6. С. 267–269.

- Смулевич А. Б., Иванов О. Л., Львов А. Н., Дороженко И. Ю. Современная психодерматология: анализ проблемы // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2005. № 6. С. 33–40.
- Снегова Н. Ф., Юрасова А. С., Ильина Н. И. Исследование клинической безопасности и эффективности различных лекарственных форм препарата адвантан (метилпреднизолон ацепонат) при лечении атопического дерматита у детей // Вестн. дерматол. и венерол. 2002. № 1. С. 50–52.
- Соколов Г. Н., Соколовский Е. В. Применение циклоферона в лечении псориаза // Циклоферон — от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона. СПб., 2002. С. 239–241.
- Суколина О. Г., Баткаев Э. А. Роль оксида азота в патогенезе псориаза // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 1. С. 21–24.
- Суханова Н. М. Иммунологические маркеры нарушения дифференцировки и пролиферации клеток в коже больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. 2003. № 3. С. 29–31.
- Сухарев А. В., Бабкин А. В. Использование методик психической саморегуляции в комплексном лечении нейродермита, экземы и псориаза // Журн. дерматовенерол. и косметол. 2002. № 1. С. 3–4.
- Сухарев А. В., Назаров Р. Н. Медико-психологическая коррекция в условиях дерматологического стационара // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 25–27.
- Терентьева М. А., Белоусова Т. А. Психогенные (нозогенные) расстройства при хронических дерматозах // Психиатр. и психофармакотер. 2004. № 6. С. 270–272.
- Ткаченко С. Б., Потехаев Н. Н. Старение кожи. Теория свободных радикалов // Клини. дерматол. и венерол. 2003. № 4. С. 85–88.
- Томэ Х., Кэхеле Х. Современный психоанализ. Т. 2. Практика. М., 1996.
- Топольянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства. М., 1986.
- Торопова Н. П., Сафронова И. А., Гордеева Л. М. Паразитарная фауна кишечника у детей, страдающих атопическим дерматитом. Аспекты диагностики и патогенеза (сообщение I) // Рос. журн. кож. и вен. бол. 1998. № 2. С.
- Точилев В. А., Кушир О. Н. Роль тревоги в патогенезе и терапии деперсонализации // Психиатр. и психофармакотер. 2002. № 2. С. 48–51.
- Трофимова И. Б., Трубецкая Е. А., Трубецкой В. Ф. Психотерапия в комплексном лечении больных атопическим дерматитом и экземой // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2001. № 3.

- Трофимова И. Б., Бардеништейн Л. М., Воронина Я. Ю., Сускова В. С.* Некоторые аспекты патогенеза псориаза и особенности комплексного лечения // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2006. № 1. С. 32–35.
- Трубецкая Е. А., Трофимова И. Б., Трубецкой В. Ф.* Применение гипноза и символдрамы в комплексном лечении больных атопическим дерматитом // *Вестн. последипл. мед. обр.* 2001. № 1. С. 17.
- Тхостов А. Ш.* Психология телесности. М.: Смысл, 2002.
- Узнадзе Д. Н.* Общая психология. М.: Смысл, СПб.: Питер, 2004.
- Феденко Е. С.* Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к иммунокорректирующей терапии атопического дерматита. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2000.
- Федоров С. М.* Клиника, течение и лечение псориаза у больных с функциональными и органическими нарушениями нервной системы. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1977.
- Федоров С. М.* Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // *Рус. мед. журн.* 2001. Т. 9. № 11. С. 447–450.
- Федоров С. М., Шёклакова М. Н., Пинсон И. Я.* Атопический дерматит // *Рус. мед. журн.* 2001. Т. 9. № 3–4. С. 153–156.
- Филаретов А. А., Подвигина Т. Т., Филаретова Л. П.* Адаптация как функция гипофизарно-адренкортикальной системы. СПб.: Наука, 1994.
- Филиппов Н. Е., Зотина Е. Б., Яковлева О. С.* Характер течения атопического дерматита с учетом личностных особенностей подростков // *Вестн. последипл. мед. обр.* 2004. № 2. С. 22–23.
- Хаитов Р. М., Кубанова А. А. (ред).* Системная фармакотерапия атопического дерматита // *Consilium medicum.* 2003. Т. 5. № 3. С. 116–120.
- Хаитов Р. М., Кубанова А. А. (ред).* Атопический дерматит: наружная терапия. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту // *Consilium medicum.* 2004. Т. 6. № 3. С. 167–173.
- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // *Современные представления о механизме действия иммуномодулятора полиоксидония.* М.: Государственный научный центр Институт иммунологии МЗ РФ, 2004. С. 4–19.
- Хамаганова И. В., Азарова В. Н., Шекрота А. Г., Арутюнова Е. С.* Кальципотриол в лечении псориаза у детей // *Рус. мед. журн.* 2002. № 2. С. 66–67.
- Хамаганова И. В., Никифорова Г. Д., Шекрота А. Г., Колибрина А. М.* Применение гастроинтестинальных препаратов в комплексной терапии атопического дерматита // *Рус. мед. журн.* 2004. № 14. С. 828–829.
- Харкевич Д. А.* Фармакология. М.: Медицина, 1993.

- Ходарев С. В., Поддубная Т. М., Симаева А. Р.* Подходы к диагностике и коррекции тревожных расстройств у детей // *Вопр. совр. педиатр.* 2002. Т. 1. № 4. С. 92–94.
- Хышиктугев Б. С., Фалько Е. В.* Закономерности сдвигов параметров обмена липидов в различных биологических объектах у больных псориазом в периоды обострения и ремиссии // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005. № 6. С. 40–43.
- Цыганок С. С.* Особенности патогенеза и терапии нейродермита в пожилом возрасте // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2001. № 1. С. 29–32.
- Чахава К. О.* Терапия пиразидолом (пирлиндол) больных с депрессиями и хроническим болевым синдромом // *Психиатр. и психофармакотер.* 2004. № 5. С. 239–242.
- Чуркин А. А., Мартюшов А. Н.* Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М., 2000.
- Шабалов Н. П., Скоромец А. П., Платонова Т. Н.* Многолетнее использование кортексина в детской неврологической практике // *Кортексин: Приложение к журналу «TERRA MEDICA nova»* № 1/2004. С. 2–4.
- Шамов Б. А., Шамова А. Г.* Эндотоксин и состояние эндотоксиновой защиты у детей с атопическим дерматитом // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2002. № 1. С. 48–49.
- Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л.* Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 1998. № 2. С. 27–30.
- Шахтмейстер И. Я., Шимановский Н. Л.* Кальципотриол (псоркутан) в лечении псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1999. № 4. С. 46–48.
- Шегай М. М., Кешилева З. Б., Акышбаева Г. А.* Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1998. № 5. С. 7–13.
- Шекрота А. Г., Кулагин В. И., Войнич З. В., Богуш П. Г., Фидаров А. В., Редченко Е. Б.* Влияние интервальной гипоксической терапии на клинико-иммунологические показатели у детей с атопическим дерматитом // *Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем. Сборник научных работ.* М., 2000. С. 119.
- Шекрота А. Г., Кулагин В. И., Рутковская Ж. В., Войнич З. В.* Опыт применения гипоксической терапии в детской дерматологической практике // *Вестн. последипл. мед. обр.* 2001. № 1. С. 33.
- Шимановский Н. Л.* Эволюция глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии // *Фарматска.* 2005. № 3. С. 51–53.

- Шинаев Н. Н., Ермеев М. С., Иванова Т. М., Кочергин И. Г., Корнев Л. В.* Иммуная система и нейрогормональные изменения у больных псориазом // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2000. № 1. С. 31–33.
- Этиштейн А. Л.* О протопатической природе синдрома душевного автоматизма // Независимый психиатрический журнал. 1994. № 1.
- Юсупова Л. А., Хафизьянова Р. Х.* Лечение больных экземой // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2005. № 6. С. 20–23.
- Юсупова Л. А., Хафизьянова Р. Х.* Эффективность лечения больных экземой с использованием димефосфона // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 1. С. 51–53.
- Юсупова Л. А., Хафизьянова Р. Х.* Динамика иммунологических показателей у больных псориазом, имеющих психические расстройства, в процессе лечения ксимедоном // Вестн. дерматол. и венерол. 2006. № 2. С. 46–48.
- Юцковский А. Д., Дубняк Н. С., Федорова Е. Б., Фронек А. А.* К проблеме психогенных дерматозов // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2006. № 4. С. 29–31.
- Яговдик Н. З., Сятковский В. А., Азарова Л. А., Белугина И. Н., Сятковская Н. В., Евдокимов Е. Л.* Социально-психологические особенности личности больных псориазом в белорусской популяции // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. СПб., 2003. С. 144.
- Якушкина Н. Ю., Завьялов А. В., Силина Л. В.* Показатель стабильности системной организации функций как критерий количественной оценки межсистемных сдвигов у больных хронической идиопатической экземой // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича. М., 2004. С. 11–12.
- Яровинский Б. Г., Петухова Е. В., Рыбанина А. В., Барановская Н. П., Андреев С. С., Голов А. В., Чернов К. С.* Количественные характеристики уровня некоторых цитокинов у больных атопическим дерматитом // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т. 1. Дерматология. СПб., 2003. С. 145–146.
- Aguilera G.* Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response // Trends Endocrinol. 1998. Vol. 9. P. 329–336.
- Albanesi C., Pastore S., Fanalesbelasio E., Girolomoni G.* Cetirizine and hydrocortisone differentially regulate ICAM-1 expression and chemokine release in cultured human keratinocytes // Clin. Exp. Allergy. 1998. Vol. 28. P. 101–109.
- Alexander F.* Psychosomatic medicine. N. Y., 1950.

- Almeida O. F. X., Nikolarakis K. E., Here A.* Corticotropin releasing hormone effects on peptidergic neurons of the hypothalamus // *Horm. and Metab. Res.* 1987. Suppl. 16. P. 23–24.
- Anglard P., Zwiller J., Vincendon G., Louis J.* Regulation of cyclic AMP and cyclic GMP levels by adrenocorticotrophic hormone in cultured neurons // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985. Vol. 133. P. 286–292.
- Arner P.* The β_3 adrenergic receptor. A cause and cure of obesity? // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 261. P. 25–33.
- Arnold P. D., Richter M. A.* Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? // *Can. Med. Assoc. J.* 2001. Vol. 165. № 10. P. 1353–1358.
- Asadullah K., Sterry W., Stephanek K., Jasulaitis D., Leupold M., Audring H., Volk H.-D., Döcke W.-D.* IL-10 is a key cytokine in psoriasis: proof of principle by IL-10 therapy – a new therapeutic approach // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 783–794.
- Asadullah K., Sabat R., Wiese A., Döcke W.-D., Volk H.-D., Sterry W.* Interleukin-10 in cutaneous disorders: implications for its pathophysiological importance and therapeutic use // *Arch. Dermatol. Res.* 1999. Vol. 291. P. 628–636.
- Asadullah K., Eskdale J., Wiese A., Gallagher G., et al.* Interleukin-10 promoters polymorphism in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 116. № 6. P. 975–978.
- Ashcroft D. M., Li Wan Po A., Williams H. C., Griffiths C. E. M.* Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis // *B. M. J.* 2000. Vol. 320. P. 963–967.
- Bamberger C. M., Wald C. M., Bamberger A. M., Ergun S., Beil F. U., Schulte H. M.* Human lymphocytes produce urocortin, but not corticotropin-releasing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 708–711.
- Besedovsky H. O., Del Rey A.* Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocr. Rev.* 1996. Vol. 17. P. 64–102.
- Bigliardi P. L., Bigliardi-Qi M., Buchner S., Rufli T.* Expression of μ -opiate receptor in human epidermis and keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 111. P. 297–301.
- Biron D., Dauphin C., Di Paolo T.* Effects of adrenalectomy and glucocorticoids on rat brain dopamine receptors // *Neuroendocrinology.* 1992. Vol. 55. P. 468–476.
- Bissonnette E. Y., Befus A. D.* Anti-inflammatory effect of $\beta(2)$ -agonists-inhibition of TNF- α release from human mast cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. P. 825–831.
- Black A. K.* The clinical presentations of urticaria // *Hosp. Med.* 2000. Vol. 61. № 7. P. 456–461.

- Blomme E. A. G., Sugimoto Y., Lin Y. C., Capen C. C., Rosol T. J.* Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1998. Vol. 152. P. 189–197.
- Blomme E. A. G., Zhou H., Kartsogiannis V., Capen C. C., Rosol T. J.* Spatial and temporal expression of parathyroid hormone-related protein during wound healing // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 112. P. 788–795.
- Bos J. D.* Skin Immune System (SIS). CRC Press, Boca Raton, FL 1997.
- Botchkarev V. A., Welker P., Albers K. M., Botchkareva N. V., Metz M., Lewin G. R., Bulfone-Paus S., Peters E. M. V., Lindner G., Paus R.* A new role for neurotrophin-3 involvement in the regulation of hair follicle regression (catagen) // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 153. P. 785–799.
- Botchkarev V. A., Kief S., Paus R.* Overexpression of brain-derived neurotrophic factor increase Merkel cell number in murine skin // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. P. 691–692.
- Brazzini B., Gheršenek J., Hercogova J., Lotti T.* The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin // *Dermatol. Ther.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 123–131.
- Britton D. R.* Stress-related behavioral effects of corticotropin-releasing factor // *Neuropeptides and stress* / Eds. Y. Tache, J. E. Morley, M. R. Brown. New York: Springer, 1989. P. 39–48.
- Bronstein D. M., Przewlocki R., Akil H.* Effects of morphine treatment on pro-opiomelanocortin system in rat brain // *Brain Res.* 1990. Vol. 519. P. 102–111.
- Calicoglu E., Oztas P., Cetin P.* The evaluation of psychiatric tests in seborrhoeic dermatitis patients // 12th EADV Congress Abstracts. Barcelona, 2003.
- Capuron L., Neurauter G., Musselman D. L., et al.* Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment // *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 54. P. 906–914.
- Capuron L., Ravaut A., Miller A. H., Dantzer R.* Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy // *Brain Behav. Immun.* 2004. Vol. 18. P. 205–213.
- Carlton S. M., Coggeshall R. E.* Immunohistochemical localization of 5-HT_{2A} receptors in peripheral sensory axons in rat glabrous skin // *Brain Res.* 1997. Vol. 763. P. 271–275.
- Carrie S. A., Carrie E. V.* Anxiety and skin disease // *Cutis.* 1978. Vol. 22. P. 205–208.
- Chandra R. K.* Five year follow up of high risk infants with a family history of allergy // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997. Vol. 24. P. 380–388.

- Chandra R. K., Shakuntla P., Homed A.* Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants // *B. M. J.* 1989. Vol. 299. P. 228–230.
- Chang Y. T., Mues G., Pittelkow M. R., Hyland K.* Cultured human keratinocytes as a peripheral source of mRNA for tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1996. Vol. 19. P. 239–242.
- Chang Y. T., Hyland K., Mues G., Marsh J. L.* Human hair follicles as a peripheral source of tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase mRNA // *Neurosci. Lett.* 1997. Vol. 222. P. 210–212.
- Choy V. J., Nixon A. J., Pearson A. J.* Localization of receptors for prolactin in ovine skin // *J. Endocrinol.* 1995. Vol. 144. P. 143–151.
- Clapp C., Lopez-Gomez F. J., Nava G., Corbacho A., Torner L., Macotela Y., Duenas Z., Ochoa A., Noris G., Acosta E., Garay E., Martinez de la Escalera G.* Expression of prolactin mRNA and of prolactin-like proteins in endothelial cells: evidence for autocrine effects // *J. Endocrinol.* 1998. Vol. 158. P. 137–144.
- Clevenger C. V., Freier D. O., Kline J. B.* Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system // *J. Endocrinol.* 1998. Vol. 157. P. 187–197.
- Cook P., Ashton N., Pittelkow M.* Adenosine and adenine nucleotides inhibit the autonomous and epidermal growth factor-mediated proliferation of cultured human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* 1995. Vol. 104. P. 976–981.
- Costa E.* Introduction: Toward a Better Understanding of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Receptor Modulation // In: *GABAergic Transmission and Anxiety*. Eds. G. Biggio, E. Costa. Raven Press. New York. 1986. P. XIX–XX.
- Cotterill J. A.* Psychiatry and the skin // *British Journal of Hospital Medicine.* 1989. Vol. 42. P.
- Crespo M., Sopena B., Orloff J. J., Cameselle Teijeiro J. F., Dann P., Andrade M. A., Freire M., de la Fuente J., Martinez-Vazquez C.* Immunohistochemical detection of parathyroid hormone-related protein in a cutaneous squamous cell carcinoma causing hypercalcemia of malignancy // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1999. Vol. 123. P. 725–730.
- De Wied D., Gispen W. H.* ACTH/MSH neuropeptides, behavior and neurological diseases // *Acta neurol. scand.* 1989. Vol. 79. P. 267–290.
- Ding Z. Q., Jiang M. Z., Li S. H., Zhang Y. F.* Vascular barrier-enhancing effect of an endogenous β -adrenergic agonist // *Inflammation.* 1995. Vol. 19. P. 1–8.
- Duggan A. W.* Enkephalins as transmitters in the central nervous system // *Circ. Res.* 1980. Vol. 46. Suppl. 1. P. 149–153.
- Dunbar H. F.* Psychosomatic Diagnosis. N. Y., 1943.

- Eberle A. N.* The Melanotropins: Chemistry, Physiology and Mechanism of Action. Karger, New York 1988.
- Elenkov I. J.* Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1024. № 1. P. 138–146.
- Elenkov I. J., Wilder R. L., Chrousos G. P., Vizi E. S.* The Sympathetic Nerve — An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System // *Pharm. Rev.* 2000. Vol. 52. № 4. P. 595–638.
- Elenkov I. J., Chrousos G. P.* Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 966. № 1. P. 290–303.
- Farber E. M., Rein G., Lanigan S. W.* Stress and psoriasis: Psychoneuroimmunologic mechanisms // *Int. J. Dermatol.* 1991. Vol. 30. P. 8–12.
- Feichrath J., Komradt J., Zhe X. H., Hong X., Tilgen W., Holick M.* Analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors (VDR) in basal cell carcinomas // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 155. P. 583–589.
- Fleisher-Berkovich Rimon S. G., Danon A.* Corticotropin releasing factor modulates interleukin-1-induced prostaglandin synthesis in fibroblasts: receptor binding and effects of antagonists // *Regul. Pept.* 1998. Vol. 77. P. 121–126.
- Freund-Mercier M. J.* Brain vasopressin receptors // *Found. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 3. № 4. P. 405–406.
- Genever P. G., Maxfield S. J., Kennovin G. D., Maltman J., Bowgen C. J., Raxworthy M. J., Skerry T. M.* Evidence for a novel glutamate-mediated signaling pathway in keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 112. P. 337–342.
- Gieler U., Kupfer J., Niemeier V., Brosig B.* Brain and skin disease – new scientific aspects and strategies // 12th EADV Congress Abstracts. Barcelona, 2003.
- Gieler U., Stangier U., Brähler E.* Hauterkrankungen in psychologischer Sicht. Göttingen., 1995.
- Gilchrest B. A., Park H.-Y., Eller M. S., Yaar M.* Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation // *Photochem. Photobiol.* 1996. Vol. 63. P. 1–10.
- Goldsmith L. A.* Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin. New York: Oxford University Press, 1991.
- Grando S.* Biological function of keratinocyte cholinergic receptors // *J. Invest. Dermatol. Symp Proc.* 1997. Vol. 2. P. 41–48.
- Grando S., Kist D. A., Qi M., Dhal M. V.* Human keratinocytes synthesize, secrete, and degrade acetylcholine // *J. Invest. Dermatol.* 1993. Vol. 101. P. 32–36.
- Grando S., Horton R. M., Mauro T. M., Kist D. A., Lee T. X., Dahl M. V.* Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 107. P. 412–418.

- Grando S. A.* Physiology of endocrine skin interrelations // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993. Vol. 28. P. 981–992.
- Grando S. A., Horton R. M.* The keratinocyte cholinergic system with acetylcholine as an epidermal cytotransmitter // *Curr. Opin. Dermatol.* 1997. Vol. 4. P. 462–268.
- Griesemer R., Nadelson T.* *Dermatology in General Medicine* / Eds. T. B. Fitzpatrick et al. New York, 1979. P. 234–250.
- Griffiths G. E. M., Clark C. M., Chalmers R. J. G., Li Wan Po A., Williams H. C.* A systematic review of treatments for severe psoriasis // *Health Technol. Assess.* 2000. Vol. 4. P. 1–125.
- Guidotti A., Ferrero P., Fujimoto M. et al.* Studies on Endogenous Ligands (Endocoids) for the Benzodiazepine / β -Carboline Binding Sites // In: *GABAergic Transmission and Anxiety*. Eds. G. Biggio, E. Costa. Raven Press. New York. 1986. P. 137–148.
- Hall P. F.* ACTH and corticosteroidogenesis // *Hormone Proteins Peptides.* 1987. Vol. 13. P. 89–125.
- Hanafin N. M., Chen T. C., Heinrich G., Segre G. V., Holick M. F.* Cultured human fibroblasts and not cultured human keratinocytes express a PTH/PTHrP receptor mRNA // *J. Invest. Dermatol.* 1995. Vol. 105. P. 133–137.
- Harada K., Ohaski K., Fujimura A., Kumagai Y., Ebihara A.* Effect of $\alpha(1)$ -adrenoceptor antagonist, prazosin and urapidil, on a finger skin vasoconstrictor response to cold stimulation // *Eur. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 49. P. 371–375.
- Harbuz M. S., Lightman S. L.* Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: Acute, chronic and immunological activation // *J. Endocrinol.* 1992. Vol. 134. P. 327–339.
- Harth W., Gieler U.* *Psychosomatische Dermatologie.* Berlin, 2006.
- Hashiro M., Okumura M.* Anxiety, depression and psychomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity // *J. Derm. Science.* 1997. Vol. 14. № 1. P. 63–67.
- Hattori A., Iwaski S., Murase K., Tsujimoto M., Sate M., Hayashi K., Kohno M.* Tumor necrosis factor is markedly synergistic with interleukin 1 and interferon- γ in stimulating the production of nerve growth factor in fibroblasts // *FEBS Lett.* 1994. Vol. 340. P. 177–180.
- Hebra F.* *On Diseases of the Skin.* London, 1866.
- Hedley S. J., Gawkröder D. J., Weetman A. P., Morandini R., Boeynaems J.-M., Ghanem G., Neil S. M.* α -Melanocyte stimulating hormone inhibits tumour necrosis factor- α -stimulated intercellular adhesion molecule-1 expression in

- normal cutaneous human melanocytes and in melanoma cell lines // *Br. J. Dermatol.* 1998. Vol. 138. P. 536–543.
- Heijnen C. J., Kavelaas A., Ballieux R. E.* Brain hormones and the immune system // *Neuroendocrine perspectives* / Eds. E. E. Muller, R. M. Macleod. Amsterdam: Elsevier, 1989. Vol. 6. P. 53–64.
- Hoare C., Li Wan P. A., Williams H. C.* A systematic review of treatments for atopic eczema // *Health Technol. Assess.* 2000. Vol. 4. P. 1–203.
- Hoffman P. L.* Central nervous system effects of neurohypophyseal peptides // *The peptides (analysis, synthesis, biology): Chemistry, biology and medicine of neurohypophysial hormone and their analogs* / Ed. C. W. Smith. New York etc.: Acad. Press INC, 1987. Vol. 8. P. 239–295.
- Holaday J. W., Long J. B., Tortella F. C.* Opioids and stress effects upon nociception, behavior and autonomic function following electroconvulsive shock, circulatory shock, or central nervous system injury // *Neuropeptides and stress* / Eds. Y. Tache, J. E. Morley, M. R. Brown. New York etc.: Springer, 1989. P. 256–275.
- Hutchinson P. E., Marks R., White J.* The efficacy, safety, and tolerance of calcitriol 3 mcgr/g ointment in the treatment of plaque psoriasis. A comparison with short-contact therapy // *Dermatology.* 2000. Vol. 201. P. 139–245.
- Jee S.-H., Lee S.-Y., Chiu H.-C., Chang C.-C., Chen T. J.* Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. Vol. 199. P. 1407–1412.
- Jenkins J. S., Nussey S. S.* The role of oxytocin: Present concepts // *Clin. Endocrinol.* 1991. Vol. 34. P. 515–525.
- Johansson O., Liu P.-Y., Han S.-W., Lindberger M., Ljungdahl A., Wahl-Gren C.-F.* An immunohistochemical study of neuroactive substances in the skin of atopic dermatitis // *Eur. J. Dermatol.* 1995. Vol. 5. P. 516–523.
- Johansson O., Lie P.-Y., Bondesson L., Nordlind K., Olsson M. J., Lontz W., Verhofstad A., Liang Y., Gangi S.* A serotonin-like immunoreactivity is present in human cutaneous melanocytes // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 111. P. 1010–1014.
- Johnson E. W., Blalock J. E., Smith E. M.* ACTH receptor-mediated induction of leukocyte cyclic AMP // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988. Vol. 157. P. 1205–1211.
- Kageshita T., Matsui T., Hirai S., Fukuda Y., Ono T.* Hypercalcemia in melanoma patients associated with increase levels of parathyroid hormone-related protein // *Melanoma Res.* 1999. Vol. 9. P. 69–73.
- Kaminska T., Wysocka A., Marmurowska-Michalowska H., et al.* Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of

- paranoid schizophrenic patients // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2001. Vol. 49. P. 439–45.
- Kapcala L. P.* Stimulated release of immunoreactive adrenocorticotropin and β -endorphin from extrahypothalamic brain // Neuroendocrinology. 1988. Vol. 47. P. 50–54.
- Kaplan M. M., Pan C., Gordon P. R., Lee J.-K., Gilchrest B. A.* Human epidermal keratinocytes in culture convert thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine by type II iodothyronine deiodination. A novel endocrine function of the skin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66. P. 815–822.
- Kaposi M.* Pathology and Treatment of Diseases of the Skin. N. Y., 1895.
- Kelso A., Munck A.* Glucocorticoid inhibition of lymphokine secretion by alloreactive T-lymphocyte clones // J. Immunol. 1984. Vol. 133. P. 784–791.
- Kendall J., Orwoll E.* Anterior pituitary hormones in the brain and other extrapituitary sites // Front. Neuroendocrinol. 1980. Vol. 6. P. 33–65.
- Kenough S., Lombers M., Delahaye F., Eugene E., Bonvalet J.-P., Farman N.* Human skin as target for aldosterone: coexpression of mineralocorticoid receptors and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. P. 1334–1341.
- Khansari D. N., Murgo A. G., Faith R. E.* Effect of stress on immune system // Immunol. Today. 1990. Vol. 11. P. 170–175.
- Knight J. A.* Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system // Ann. Clin. Lab. Sci. 2000. Vol. 30. № 2. P. 145–158.
- Koizumi H., Ohkawara A.* H2 histamine receptor-mediated increase in intracellular Ca^{2+} in cultured human keratinocytes // J. Dermatol. Sci. 1999. Vol. 21. P. 127–132.
- Kormeili T., Lowe N. J., Yamauchi P. S.* Psoriasis: Immunopathogenesis and Evolving Immunomodulators and Systemic Therapies; U. S. Experiences // Br. J. Dermatol. 2004. Vol. 151. № 1. P. 3–15.
- Kragballe K., Fogh K., Larsen C. G.* Vitamin D: actions and applications in dermatology // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 1996. Vol. 1. P. 1–114.
- Krieger D. T.* Physiological significance of hypophysiotrophic and pituitary hormones on brain // Europ. J. Clin. Invest. 1979. Vol. 9. P. 107–110.
- Kronfol Z., House J. D.* Depression, cortisol and immune function // Lancet. 1984. Vol. 1. № 8384. P. 1026–1027.
- Kronfol Z., Remick D. G.* Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 683–694.
- Liang Y., Johnansson O.* Light and electron microscopic demonstration of the p75 nerve growth factor receptor in normal human cutaneous nerve fibers: new vistas // J. Invest. Dermatol. 1998. P. 114–118.

- Lillehoj H., Shevach E. M. A comparison of the effects of cyclosporin A, dexamethasone, and ouabain on the interleukin-2 cascade // *J. Immunopharmacol.* 1985. Vol. 7. P. 267–284.
- Lotti T. M. Psychoneuroimmunology and its clinical aspects in dermatology // 12th EADV Congress Abstracts. Barcelona, 2003.
- Luger T. A., Scholzen T., Grabbe S. The role of α -melanocyte-stimulating hormone in cutaneous biology // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1997. Vol. 2. P. 87–93.
- Luger T. A., Scholzen T., Brzoska T., Becher E., Slominski A., Paus R. Cutaneous immunomodulation and coordination of skin stress responses by α -melanocyte-stimulating hormone // *Ann. NY Acad. Sci.* 1998. Vol. 840. P. 381–394.
- Luger T., Paus R., Slominski A., Lipton J. Cutaneous neuromodulation: the pro-opiomelanocortin system // *Ann. NY Acad. Sci.* 1999. Vol. 885. P. 1–479.
- Maes M., Song C., Lin A., et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety // *Cytokine.* 1998. Vol. 10. P. 313–8.
- Malloy P. J., Pike J. W., Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets // *Endocr. Rev.* 1999. Vol. 20. P. 156–198.
- Marini A., Agostoi M., Motta G., Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years follow-up // *Acta Paediatr.* 1996. Vol. 414 (suppl). P. 1–22.
- Matsuda H., Ushio H., Geba G. P., Askenase P. W. Human platelets can initiate T cell-dependent contact sensitivity through local serotonin release mediated by IgE antibodies // *J. Immunol.* 1997. 158. P. 2891–2897.
- Mattila M. J., Pääkkari I. Variations among non-sedating antihistamines: Are there real differences? // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. P. 85–93.
- Maurer M., Opitz M., Henz B. M., Paus R. The mast cell products histamine and serotonin stimulate and TNF- α inhibits the proliferation of murine epidermal keratinocytes *in situ* // *J. Dermatol. Sci.* 1997. Vol. 16. P. 79–84.
- Mayer M. L., Miller R. G. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca²⁺ in mammalian neurons // *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990. Vol. 11. № 6. P. 254–260.
- McPartland R. P. Metabolic and pharmacologic action of glucocorticoids // *The adrenal gland* / Ed. P. J. Mulrow. New York etc.: Elsevier, 1986. P. 85–116.
- Meaney M. J., Sapolsky R. M., McEwen B. S. The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. I. Ontogeny and autoregulation // *Develop. Brain Res.* 1985. Vol. 18. P. 159–164.

- Mendelson S. D., McEwen S.* Autoradiographic analyses of the effects of adrenalectomy and corticosterone on 5-HT_{1a} and 5-HT_{1b} receptors in the dorsal hippocampus and cortex of the rat // *Neuroendocrinol.* 1992. Vol. 55. P. 444–450.
- Misery L.* Skin, immunity and the nervous system // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 137. P. 843–850.
- Misery L.* Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system // *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 89. P. 83–87.
- Miyamoto S., LaMantia A. S., Duncan G. E., Sullivan P., Gilmore J. H., Lieberman J. A.* Recent advances in the neurobiology of schizophrenia // *Molec. Intervent.* 2003. Vol. 3. P. 27–39.
- Morley J. E., Kay N., Solomon G. F., Plotnikoff N. P.* Neuropeptides: Conductors of the immune orchestra // *Life Sci.* 1987. Vol. 41. P. 527–539.
- Morley J. E., Kay N., Solomon G. F.* Opioid peptides, stress and immune function // *Neuropeptides and stress* / Eds. Y. Tache, J. E. Morley, M. R. Brown. New York etc.: Springer, 1989. P. 222–234.
- Musso N. R., Brenci S., Indiveri F., Lotti G.* L-tyrosine and nicotine induce synthesis of L-dopa and norepinephrine in human lymphocytes // *J. Neuroimmunol.* 1996. Vol. 74. P. 117–120.
- Nagahama M., Funasaka Y., Fernandez-Frez M. L., Ohaski A., Chakraborty A. K., Ueda M., Ichihashi M.* Immunoreactivity of α -melanocyte-stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone and β -endorphin in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi // *Br. J. Dermatol.* 1998. Vol. 138. P. 981–985.
- Naldi L., Griffiths C. E. M.* Traditional Therapies in the Management of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: An Assessment of the Benefits and Risks // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152. № 4. P. 597–615.
- Nissen J. B., Lund M., Stengaard-Pedersens K., Kragballe K.* Enkephalin-like immunoreactivity in human skin is found selectively in fractions of CD68 positive dermal cells: increase of enkephalin positive cells in lesional psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* 1997. Vol. 289. P. 265–271.
- Nissen J. B., Avarch W. W., Hansen E. S., Stengaard-Pedersens K., Kragballe K.* Increased levels of enkephalin following natural sunlight (combined with salt water bathing at the Dead Sea) and ultraviolet A irradiation // *Br. J. Dermatol.* 1998. Vol. 139. P. 1012–1019.
- Nissen J. B., Kragballe K.* Enkephalins modulate differentiation of normal human keratinocytes *in vitro* // *Exp. Dermatol.* 1997. Vol. 6. P. 222–229.
- Noda S., Lammerling-Koppel M., Oettling G., Drews U.* Characterization of muscarinic receptors in the human melanoma cell line SK-Mel-28 via calcium mobilization // *Cancer Lett.* 1998. Vol. 13. P. 107–114.

- Nordlind K., Johansson O., Liden S., Hokfelt T.* Glutamate- and aspartate-like immunoreactivities in human normal and inflamed skin // *Virchow Arch. B Cell. Pathol.* 1993. Vol. 64. P. 75–82.
- Nordlund J. J., Boissy R. E., Hearing V. J., King R. A., Ortonne J. P.* The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology. New York: Oxford University Press, 1998.
- Norman R., Davies F., Nicholson I. R., et al.* The Relationship of Two Aspects of Perfectionism with Symptomatology in a Psychiatric Outpatient Population // *J. Social Clin. Psychology.* 1998. Vol. 17. № 1. P. 50–68.
- O'Sullivan R. L., Lipper G., Lerner E. A.* The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin // *Arch. Dermatol.* 1998. Vol. 134. P. 1431–1435.
- Oakes S. R., Haynes K. M., Waters M. J., Herington A. C., Werther G. A.* Demonstration and localization of growth hormone receptor in human skin and skin fibroblasts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 1368–1373.
- Oh C., et al.* Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- α) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriatic lesions // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 42(5). P. 829–830.
- Olivier E. J. F.* Посттравматическое стрессовое расстройство // *Рус. мед. журн.* 1995. Т. 1. № 1. С. 29–31.
- Palmetshofer A., Zechner D., Luger T. A., Barta A.* Splicing variants of the human growth hormone mRNA: detection of pituitary, mononuclear cells and dermal fibroblasts // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1995. Vol. 113. P. 225–234.
- Panconesi E., Hautmann G.* Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics // *Dermatologic clinics.* 1996. Vol. 14. № 3. P. 399–421.
- Pasic J., Levy W. C., Sullivan M. D.* Cytokines in Depression and Heart Failure // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. № 2. P. 181–193.
- Paus R.* Does prolactin play a role in skin biology and pathology? // *Med Hypotheses* 1991. Vol. 36. P. 33–42.
- Perfect H. R.* Psycho-social aspects of skin disease // 12th EADV Congress Abstracts. Barcelona, 2003.
- Perrin M. H., Vale W.* Corticotropin releasing factor receptors and their ligand family // *Ann. NY Acad. Sci.* 1999. Vol. 885. P. 312–328.
- Peseschkian N.* Psycho-soziale Aspekte bei Neurodermitis constitutionalis. Diss. Mainz, 1990.
- Philbrick W. M., Wysolmerski J. J., Galbraith S., Holt E., Orloff J. J., Yang K. H., Vasavada R. C., Weir E. C., Broadus A. E., Stewart A. F.* Defining the roles

- of parathyroid hormone-related protein in normal physiology // *Physiol. Rev.* 1996. Vol. 76. P. 127–173.
- Pillai S., Bikle D. D.* Adenosine triphosphate stimulates phosphoinositide metabolism, mobilizes intracellular calcium, and inhibits terminal differentiation of human epidermal keratinocytes // *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 90. P. 42–51.
- Plotnikoff N. P., Faith R. E., Murgo A. J., Good R. A.* Cytokines: Stress and Immunity. FL: CRC Press, Boca Raton, 1999.
- Polakiewicz R. D., Behar O. Z., Comb M. J., Rosen H.* Regulation of proenkephalin expression in cultured skin mesenchymal cells // *Mol. Endocrinol.* 1992. Vol. 6. P. 399–407.
- Powers R. E., De Souza E. B., Walker L. C., Price D. L., Vale W. W., Young W. S.* Corticotropin-releasing factor as a transmitter in the human olivocerebellar pathway II // *Brain Res.* 1987. Vol. 415. P. 347–352.
- Ratnam A. V., Bikle D. D., Cho J.-K.* 1,25 dihydroxyvitamin D₃ enhances the calcium response of keratinocytes // *J. Cell. Physiol.* 1999. Vol. 178. P. 188–196.
- Rauchfuss E.* The immunomodulator GALAVIT – a new hope for cancer patients? // *Achievements in science & technology of research in the Black Sea region.* 2001. P. 46–48.
- Raymond N. C., Dysken M., Bettin K., et al.* Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity // *Int. J. Eat. Disord.* 2000. Vol. 28. P. 293–302.
- Reichrath J., Schilli M., Kerber A., Bahmer F. A., Czarnetzki B. M., Paus R.* Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors during the murine hair cycle // *Br. J. Dermatol.* 1994. Vol. 131. P. 477–482.
- Richards R. G., Hartman S. M.* Human dermal fibroblast cells express prolactin *in vitro* // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 1250–1255.
- Robertson M. T., Alho H. R., Martin A. A.* Localization of prolactin-like immunoreactivity in grafted human sweat glands // *J. Histochem. Cytochem.* 1989. Vol. 37. P. 625–628.
- Roland C. K., Bhakthavatsalam P., Leibowitz S. F.* Interaction between corticosterone and alpha-2-noradrenergic system of the paraventricular nucleus in relation to feeding behavior // *Neuroendocrinol.* 1986. Vol. 42. P. 296–305.
- Roloff B., Fechner K., Slominski A., Furkert J., Botchkarev V. A., Bulfone-Paus S., Zipper J., Krause K., Paus R.* Hair cycle-dependent expression of corticotropin releasing hormone (CRH) and CRH receptors (CRH-R) in murine skin // *FASEB J.* 1998. Vol. 12. P. 287–297.

- Rossi R., Johansson O. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview // *Eur. J. Dermatol.* 1998. Vol. 8. P. 299–306.
- Rumley A. G., Paterson J. R. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry // *Ann. Clin. Biochem.* 1998. Vol. 35. № 2. P. 181–200.
- Saarinen U. M., Kajosaari M. Breast-feeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old // *Lancet.* 1995. Vol. 346. P. 1065–1069.
- Saffran J. Ph. D. Receptors for hormones of the adrenal cortex // *The adrenal gland* / Ed. P. J. Mulrow. New York etc.: Elsevier, 1986. P. 169–200.
- Sanders V. M., Baker R. A., Ramer-Quinn D. S., Kasprovicz D. J., Fuchs B. A., Street N. E. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: Implications for cytokine production and B cell help // *J. Immunol.* 1997. Vol. 158. P. 4200–4210.
- Schafer M., Mousa S. A., Stein C. Corticotropin-releasing factor in antinociception and inflammation // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 323. P. 1–10.
- Schallreuter K. U., Lemke K. R., Pittelkow M. R., Wood J. M., Korner C., Malik R. Catecholamines in human keratinocyte differentiation // *J. Invest. Dermatol.* 1995. Vol. 104. P. 953–957.
- Schallreuter K. U., Wood J. M., Pittelkow M. R., Buttner G., Swanson N., Korner C., Ehrke C. Increased monoamine oxidase activity in the epidermis of patients with vitiligo // *Arch. Dermatol. Res.* 1996. Vol. 288. P. 14–18.
- Schallreuter K. U., Pittelkow M. R., Swanson N. N., Beazley W. D., Körner C., Ehrke C., Büttner G. Altered catecholamine synthesis and degradation in the epidermis of patients with atopic eczema // *Arch. Dermatol. Res.* 1997. Vol. 289. P. 663–666.
- Schlatter L. K., Ting S.-M., Meserve L. A., Dokas L. A. Characterization of a glucocorticoidsensitive hippocampal protein // *Brain Res.* 1990. Vol. 522. P. 215–223.
- Schmid P. G., Patel K. P. Cardiovascular effects of neurohypophyseal peptides // *The peptides: Chemistry, biology and medicine of neurohypophyseal hormone and their analogs* / Ed. C. W. Smith. New York; London: Acad. Press INC, 1987. Vol. 8. P. 239–295.
- Scholzen T., Armstrong C. A., Bunnett N. W., Luger T. A., Olerud J. E., Ansel J. C. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems // *Exp. Dermatol.* 1998. Vol. 7. P. 81–96.
- Scholzen T. E., Brzoska T., Kalden D.-H., O'Reilly F. O., Armstrong C. A., Luger T. A., Ansel J. C. Effect of ultraviolet light on the release of neuropep-

- tides and neuroendocrine hormone in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999. Vol. 4. P. 55–59.
- Schuhlmeyer M.* Neurodermitis und Psyche. Stuttgart, 1977.
- Schwarz M. J., Chiang S., Muller N., Ackenheil M.* T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders // *Brain Behav. Immun.* 2001. Vol. 15. P. 340–370.
- Seckl J. R., Fink G.* Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo // *Neuroendocrinol.* 1992. Vol. 55. P. 621–626.
- Serres M., Viac J., Schmidt D.* Glucocorticoid receptor localization in human epidermal cells // *Arch. Dermatol. Res.* 1996. Vol. 288. P. 140–146.
- Shinoda S., Kameyoshi Y., Hide M., Morita E., Yamamoto S.* Histamine enhances UVB-induced IL-6 production by human keratinocytes // *Arch. Dermatol. Res.* 1998. Vol. 290. P. 429–434.
- Singh L. K., Pang X. Z., Alexacos N., Latourneau R., Theoharides T. C.* Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin and substance P: a link to neurologic skin disorders // *Brain. Behav. Immun.* 1999. Vol. 13. P. 225–239.
- Skurkovich S. V., Skurkovich B. S., Kelly J. A.* Anticytokine therapy — new approach to the treatment of autoimmune and cytokine-disturbance diseases // *Med. Hypotheses.* 2002. Vol. 59. № 6. P. 770–780.
- Slominski A., Paus R., Wortsman J.* On the potential role of proopiomelanocortin in skin physiology and pathology // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1993. Vol. 93. P. C1–C6.
- Slominski A., Ermak G., Hwang J., Chakraborty A., Mazurkiewicz J., Mihm M.* Proopiomelanocortin, corticotropin releasing hormone and corticotropin releasing hormone receptor genes are expressed in human skin // *FEBS Lett.* 1995. Vol. 374. P. 113–116.
- Slominski A., Ermak G., Mihm M.* ACTH receptor, CYP11A1, CYP17 and CYP21A2 genes are expressed in skin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 2746–2749.
- Slominski A., Ermak G., Mazurkiewicz J. E., Baker J., Wortsman J.* Characterization of corticotropin releasing hormone (CRH) in human skin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 1020–1024.
- Slominski A., Botchkarev V., Choudhry M., Fazal N., Fechner K., Furkert J., Krause E., Roloff B., Sayeed M., Wei E., Zbytek B., Zipper J., Wortsman J., Paus R.* Cutaneous expression of CRH and CRH-R: is there a “skin stress system”? // *Ann. NY Acad. Sci.* 1999. Vol. 885. P. 287–311.

- Slominski A., Wortsman J., Paus R., Luger T., Salomon S.* Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress // *Physiol. Rev.* 2000a. Vol. 80. P. 979–1020.
- Slominski A., Roloff B., Zbytek B., Wei E. T., Fechner K., Curry J., Wortsman J.* Corticotropin releasing hormone (CRH) and related peptides can act as bio-regulatory factors in human keratinocytes // *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 2000b. Vol. 36. P. 211–216.
- Slominski A., Roloff B., Curry J., Dahiya M., Szczesniewski A., Wortsman J.* The skin produces urocortin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000c. Vol. 85. P. 815–823.
- Slominski A., Mihm M. C.* Potential mechanism of skin response to stress // *Int. J. Dermatol.* 1996. Vol. 35. P. 849–851.
- Slominski A., Wortsman J.* Neuroendocrinology of the skin // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. № 5. P. 457–487.
- Smith T. J., Kline E. L.* Multi-hormonal regulation of tyrosinase expression in B16/C3 melanoma cells in culture // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988. Vol. 262. P. 241–255.
- Sneddon J.* The mind and the skin // *Brit. Med. J.* 1949. Vol. 4602. P. 472–475.
- Snyder D. S., Unanue E. R.* Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin-1 production // *J. Immunol.* 1982. Vol. 129. P. 1803–1805.
- Steinhoff M., Stander S., Seeliger S., Ansel J. C., Schmelz M., Luger T.* Modern Aspects of Cutaneous Neurogenic Inflammation // *Arch. Dermatol.* 2003. Vol. 139. № 11. P. 1479–1488.
- Steinkraus V., Mak J. C. W., Pichlmeier U., Mensing H., Ring J., Barnes P. J.* Autoradiographic mapping of β adrenoceptors in human skin // *Arch. Dermatol. Res.* 1996. Vol. 288. P. 549–553.
- Suzuki I., Cone R. D., Im S., Nordlund J., Abdel-Malek Z. A.* Binding of melanotropin hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis // *Endocrinology* 1996. Vol. 137. P. 1627–1633.
- Tadokoro T., Itami S., Hosokawa K., Terashi H., Takayasu S.* Human genital melanocytes as androgen target cells // *J. Invest. Dermatol.* 1997. Vol. 109. P. 513–517.
- Takahashi K. T., Nakanishi S., Imamura S.* Direct effects of cutaneous neuropeptides on adenylyl cyclase activity and proliferation in a keratinocyte cell line: stimulation of cyclic AMP formation by CGRP and VIP/PHM, and inhibition by NPY through G protein-coupled receptors // *J. Invest. Dermatol.* 1993. Vol. 101. P. 646–651.

- Talmi M., Carlier E., Rey M., Soumireu-Mourat B.* Modulation of the *in vitro* electrophysiological effect of corticosterone by extracellular calcium in the hippocampus // *Neuroendocrinol.* 1992. Vol. 55. P. 257–263.
- Tavakkol A., Elder J. T., Griffiths C. E., Cooper K. D., Talwar H., Fisher G. J., Keane K. M., Foltin S. K., Voorhees J. J.* Expression of growth hormone receptor, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) IGF-1 receptor mRNA and proteins in human skin // *J. Invest. Dermatol.* 1992. Vol. 99. P. 343–349.
- Teofoli P., Motoki K., Lotti T. M., Uitto J., Mauviel A.* Proopiomelanocortin (POMC) gene expression by normal skin and keloid fibroblasts in culture: modulation by cytokines // *Exp Dermatol* 1997. Vol. 6. P. 111–115.
- Terenius L.* Opioid receptors and their ligands // *Neuropeptides and stress / Eds. Y. Tache, J. E. Morley, M. R. Brown.* New York etc.: Springer, 1989. P. 247–255.
- Theoharides T., Singh L., Boucher W., Pang X., Letourneau R., Webster E., Chrousos G.* Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its pro-inflammatory effects // *Endocrinol.* 1998. Vol. 139. P. 403–413.
- Theoharides T. C.* The mast cell: a neuroendocrine master player // *Int. J. Tissue React.* 1996. Vol. 18. P. 1–21.
- Thiboutot D. M.* Dermatological manifestations of endocrine disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 3082–3087.
- Torii H., Tamaki K., Granstein R. D.* The effect of neuropeptides/hormones on Langerhans cells // *J. Dermatol. Sci.* 1999. Vol. 20. P. 21–28.
- Toyoda M., Luo Y., Makino T., Matsui C., Morohashi M.* Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocytederived melanotropic factors // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999. Vol. 4. P. 116–125.
- Turnbull A. V., Rivier C. L.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // *Physiol. Rev.* 1999. Vol. 79. P. 1–71.
- Van Der Kraan M., Adan R. A., Entwistle M. L., Gispen W. H., Burbach J. P., Tatro J. B.* Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands // *Endocrinol.* 1998. Vol. 139. P. 2348–2355.
- Venencie P. Y., Meduri G, Pissard S., Jolivet A., Loosefelt H., Milgrom E., Misrahi M.* Luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin receptors in various epidermal structures // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 141. P. 438–446.
- Vos P., Stark F., Pittman R. N.* Merkel cells *in vitro* production of nerve growth factor and selective interactions with sensory neurons // *Dev. Biol.* 1991. Vol. 144. P. 281–300.

- Wallace M. L., Smoller B. R. Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia vs. alopecia areata // Am. J. Dermatopathol. 1998. Vol. 20. P. 160–163.
- Watson S. J., Akil H. α -MSH in rat brain: Occurrence within and outside of β -endorphin neurons // Brain Res. 1980. Vol. 182. P. 217–223.
- Wei E. T., Thomas H. A. Anti-inflammatory peptide agonists // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1993. Vol. 33. P. 91–108.
- Weidenfeld J., Abramsky O., Ovadia H. Effect of interleukin-1 on ACTH and cortisol secretion in dexamethasone and adrenalectomized pretreated male rats // Neuroendocrinology. 1989. Vol. 50. P. 650–654.
- White A., Home D. J., Varigos G. A. Psychological profile of the atopic eczema patient // Austral. J. Dermatol. 1990. Vol. 31. № 13. P. 6.
- Wilson C. M., McPhaul M. J. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues // Mol. Cell. Endocrinol. 1996. Vol. 120. P. 51–57.
- Wilson E. Diseases of the Skin. London., 1867.
- Woodhead B. The psychological aspects of allergic skin reactions in childhood // Arch. Dis. Child. 1946. P. 21.
- Yaar M., Eller M. S., DiBenedetto P., Reenstra W. R., Zhai S., McQuaid T., Archambault M., Gilcrest B. A. The trk family of receptors mediates nerve growth factor and neurotrophin-3 effects in melanocytes // J. Clin. Invest. 1994. Vol. 94. P. 1550–1562.
- Yeung S. C. J., Eton O., Burton D. W., Deftos L. J., Vassilopoulousellin R., Gagel R. F. Hypercalcemia due to parathyroid hormone-related protein secretion by melanoma // Horm. Res. 1998. Vol. 49. P. 288–291.
- Yoshida M., Takahashi Y., Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H-2 receptors in human normal melanocytes // J. Invest. Dermatol. 2000. Vol. 114. P. 334–342.
- Zachariae R., Oster H., Bjerring P., Kragballe K. Effects of psychologic intervention on psoriasis: a preliminary report // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. Vol. 34. P. 1008–1015.

Представляем Вам наши лучшие книги:



URSS

Психология

- Поляков С. Э.* Мифы и реальность современной психологии.
- Пугачев В. П.* Управление свободой.
- Журавлев И. В.* Как доказать, что мы не в матрице?
- Журавлев И. В.* Семиотический анализ расстройств речемыслительной деятельности.
- Журавлев И. В. и др.* Психосемиотика телесности.
- Шуппе В. и др.* Фундаментальная психология у истоков неклассической парадигмы.
- Виттельс Ф.* Фрейд. Его личность, учение и школа.
- Субботина Н. Д.* Суггестия и контрсуггестия в обществе.
- Супрун А. П., Янова Н. Г., Носов К. А.* Метаясихология.
- Сергеев Б. Ф.* Ступени эволюции интеллекта.
- Роговин М. С.* Проблемы теории памяти.
- Грегори Р. Л.* Разумный глаз. Как мы узнаем то, что нам не дано в ощущениях.
- Режабек Е. Я.* Мифомышление (когнитивный анализ).
- Авенариус Р.* О предмете психологии.
- Корчак А. С.* Философия Другого Я: история и современность.
- Ковалевский В.* Оптимальная модель мышления и логика объективной самооценки.
- Розин В. М.* Личность и ее изучение.
- Розин В. М.* Визуальная культура и восприятие. Как человек видит и понимает мир.
- Розин В. М.* Психическая реальность, способности и здоровье человека.
- Фрумкин К. Г.* Философия и психология фантастики.
- Судаков К. В. и др.* Системные аспекты психической деятельности.
- Банькина С. В., Степанов Е. И.* Конфликты в современной школе.
- Михайлов О. В.* Блеск и нищета астрологии.
- Доронин Д. В.* Учение Востока о проблеме бессмертия и смерти. Психологический анализ «Бардо Тхёдол» (тибетской книги мертвых).
- Мальковская И. А.* Многоликий Янус открытого общества.
- Мальковская И. А.* Знак коммуникации. Дискурсивные матрицы.
- Лещев С. В.* Коммуникативное, следовательно, коммуникационное.
- Серия «Из наследия мировой психологии»
- Вундт В.* Введение в психологию.
- Вундт В.* Проблемы психологии народов.
- Сёлли Дж.* Очерки по психологии детства.
- Кларепед Э.* Психология ребенка и экспериментальная педагогика.
- Уотсон Д. Б.* Психологический уход за ребенком.
- Рибо Т. А.* Эволюция общих идей.
- Сеченов И. М.* Рефлексы головного мозга. Попытка свести способ происхождения психических явлений на физиологические основы. С биографией И. М. Сеченова.
- Блонский П. П.* Память и мышление.
- Малапер П.* Элементы характера и законы их сочетаний.
- Овсяннико-Куликовский Д. Н.* Вопросы психологии творчества.
- Мюнстерберг Г.* Психология и учитель.
- Тардьё О. А.* Скука. Психологическое исследование.

Представляем Вам наши лучшие книги:



URSS

Психолингвистика

- Слобин Д.* Психолингвистика; *Грин Дж.* Хомский и психология.
Леонтьев А. А. Язык, речь, речевая деятельность.
Леонтьев А. А. Слово в речевой деятельности.
Леонтьев А. А. Психолингвистические единицы и порождение речевого высказывания.
Владимирова Т. Е. Призванные в общение: Русский дискурс в межкультурной коммуникации.
Щербилина Ю. В. Вербальная агрессия.
Горелов И. Н. Невербальные компоненты коммуникации.
Иссерс О. С. Коммуникативные стратегии и тактики русской речи.
Золотова Г. А. Коммуникативные аспекты русского синтаксиса.
Борботко В. Г. Принципы формирования дискурса: От психолингвистики к лингвосинергетике.
Наумов В. В. Лингвистическая идентификация личности.
Пинкер Ст. Язык как инстинкт. Пер. с англ.
Лакофф Дж., Джонсон М. Метафоры, которыми мы живем. Пер. с англ.
Хомский Н. О природе и языке. Пер. с англ.
Караулов Ю. Н. Русский язык и языковая личность.

Серия «Синергетика: от прошлого к будущему»

- Пенроуз Р.* **НОВЫЙ УМ КОРОЛЯ.** Пер. с англ.
Хакен Г. Информация и самоорганизация. Пер. с англ.
Безручко Б. П. и др. Путь в синергетику. Эссе в десяти лекциях.
Данилов Ю. А. Лекции по нелинейной динамике. Элементарное введение.
Князева Е. Н., Курдюмов С. П. Основания синергетики. Кн. 1, 2.
Князева Е. Н., Курдюмов С. П. Синергетика: нелинейность времени и ландшафты коэволюции.
Климонтович Ю. Л. Турбулентное движение и структура хаоса.
Трубецков Д. И. Введение в синергетику. В 2 кн.: Колебания и волны; Хаос и структуры.
Ариольд В. И. Теория катастроф.
Малинецкий Г. Г. Математические основы синергетики.
Малинецкий Г. Г., Потапов А. Б. Нелинейная динамика и хаос: основные понятия.
Малинецкий Г. Г., Потапов А. Б., Подлазов А. В. Нелинейная динамика.
Быков В. И. Моделирование критических явлений в химической кинетике.
Редько В. Г. Эволюция, нейронные сети, интеллект.
Чернавский Д. С. Синергетика и информация (динамическая теория информации).
Баранцев Р. Г. Синергетика в современном естествознании.
Пригожин И. Неравновесная статистическая механика.
Пригожин И., Стенгерс И. Время. Хаос. Квант. К решению парадокса времени.
Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой.
Пригожин И., Гленсдорф П. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций.
Суздаев И. П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов.

Представляем Вам наши лучшие книги:



URSS

Биология

- Назаров В. И.* Эволюция не по Дарвину: Смена эволюционной модели.
Галимов Э. М. Феномен жизни. Происхождение и принципы эволюции.
Заренков Н. А. Семивитическая теория биологической жизни.
Яшин А. А. Живая материя: Онтогенез жизни и эволюционная биология.
Яшин А. А. Живая материя: Физика живого и эволюционных процессов.
Яшин А. А. Живая материя: Ноосферная биология (Нообиология).
Лотова Л. И. Морфология и анатомия высших растений.
Смит Дж. Математические идеи в биологии.
Джермен М. Количественная биология в задачах и примерах.
Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики.
Галимова М. Х. Ферментативная кинетика: Справочник по механизмам реакций.
Шлегель Г. Г. История микробиологии.
Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова.
Алексеев В. И., Каминский В. А. Прикладная молекулярная биология.
Дробышевский С. В. Предшественники. Предки? Кн. 1, 2.
Формозов А. Н. Спутник следопыта.
Корытин С. А. Повадки диких зверей.
Корытин С. А. Поведение и обоняние хищных зверей.
Баксанский О. Е. (ред.) Методология биологии: новые идеи.
Малиновский А. А. Тектология. Теория систем. Теоретическая биология.
Рапопорт Г. Н., Герц А. Г. Искусственный и биологический интеллекты.
Голицын Г. А., Петров В. М. Информация и биологические принципы оптимальности.
 Серия «Из наследия А. Н. Шамина»
Шамин А. Н. История биологической химии. Истоки науки.
Шамин А. Н. История биологической химии. Формирование биохимии.
Шамин А. Н. История биологической химии. Институционализация биохимии.
Шамин А. Н. История химии белка.
Шамин А. Н. Биокатализ и биокатализаторы. Исторический очерк.
 Серия «Из наследия И. Т. Фролова»
Фролов И. Т. Философия и история генетики. Поиски и дискуссии.
Фролов И. Т. Очерки методологии биологического исследования.
Фролов И. Т. Перспективы человека.

Тел./факс:

(495) 135-42-46,
 (495) 135-42-16,

E-mail:

URSS@URSS.ru

<http://URSS.ru>

Наши книги можно приобрести в магазинах:

- «Библио-Глобус» (м. Лубянка, ул. Мясницкая, 6. Тел. (495) 625-2457)
 «Московский дом книги» (м. Арбатская, ул. Новый Арбат, 8. Тел. (495) 203-8242)
 «Молодая гвардия» (м. Полянка, ул. Б. Полянка, 28. Тел. (495) 238-5001, 780-3570)
 «Дом научно-технической книги» (Ленинский пр-т, 40. Тел. (495) 137-8019)
 «Дом книги на Ладомской» (м. Бауманская, ул. Ладомская, 8, стр. 1. Тел. 267-0302)
 «Гнозис» (м. Университет, 1 гум. корпус МГУ, комн. 141. Тел. (495) 939-4718)
 «У Кентавра» (РГТУ) (м. Новослободская, ул. Чапаева, 15. Тел. (499) 973-4301)
 «СПб. дом книги» (Невский пр., 28. Тел. (812) 311-3954)

Уважаемые читатели! Уважаемые авторы!

Наше издательство специализируется на выпуске научной и учебной литературы, в том числе монографий, журналов, трудов ученых Российской академии наук, научно-исследовательских институтов и учебных заведений. Мы предлагаем авторам свои услуги на выгодных экономических условиях. При этом мы берем на себя всю работу по подготовке издания — от набора, редактирования и верстки до тиражирования и распространения.



URSS

Среди вышедших и готовящихся к изданию книг мы предлагаем Вам следующие:

- Павлова О. В.* Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа.
Павлова О. В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия при псориазе.
Павлова О. В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия при атопическом дерматите.
Гиппократ. О природе человека.
Лекаха В. А. Ключ к пониманию физиологии.
Лекаха В. А. Прикладная медицина — постановка и решение задач.
Алексеев А. А. Интегративная соединительнотканная медицина. В 4 т.
Алексеев А. А. и др. Здоровье, сексуальность и вумбилдинг.
Вуколова З. П. и др. Доврачебная экстренная и неотложная помощь взрослым.
Львовская З. Д. (ред.) ФИЗИОТЕРАПИЯ: глоссарий текстовых конвенций (испанский, английский, французский, русский). В 2 т.
Пичуев В. П. Гинекология и акушерство: серьезно и доступно: Тебе, женщина.
Нейман Б. А. Программное регулирование организма. Гомеопатия.
Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза.
Нужный В. П., Рожанец В. В., Ефремов А. П. Лекарственные растения и фитокомпозиции в наркологии.
Луба Е. С. Омолаживающая гимнастика лица.
Луба Е. С. Омолаживающая гимнастика лица для мужчин.
Луба Е. С. Подтяжка лица без операции и точечный массаж.
Луба Е. С. Омолаживание лица самомассажем ложками.
Луба Е. С. Китайская омолаживающая и оздоровительная система Ху Чун Гонг.
Агарков С. Т. Супружеская дезадаптация.
Кащенко Е. А. Сексуальная культура военнослужащих.
Кащенко Е. А. Секс: реальный и виртуальный.
Югай М. Внимание — копчик! Закономерности патологий организма.
Николлс Дж. Г. и др. От нейрона к мозгу. Пер. с англ.
Загородний Е. С. Принципы работы мозга.
Сергеев Б. Ф. Ступени эволюции интеллекта.
Аронова Е. А. Иммунитет. Теория, философия и эксперимент.
Хайтун С. Д. Феномен человека на фоне универсальной эволюции.
Хайтун С. Д. Социум против человека: Законы социальной эволюции.
Бейтсон Г. Шаги в направлении экологии разума. Кн. 1–3. Пер. с англ.

По всем вопросам Вы можете обратиться к нам:
 тел./факс (495) 135-42-16, 135-42-46
 или электронной почтой URSS@URSS.ru
 Полный каталог изданий представлен
 в Интернет-магазине: <http://URSS.ru>

Научная и учебная
литература

- Взаимосвязь между психическими и соматическими расстройствами при кожных болезнях
- Роль интегративных систем организма в патогенезе кожных болезней
- Особенности клинических проявлений и течения атопического дерматита и псориаза у больных с сопутствующим шизотипическим расстройством
- Роль психо-нейро-иммунных взаимодействий в развитии болезней кожи
- Общебиологические механизмы развития психосоматических дерматозов
- Комплексное лечение психосоматических дерматозов

Об авторе **Ольга Викторовна ПАВЛОВА**



Кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета РГМУ. Автор 70 научных публикаций, среди которых — монография «Проблемы современной психодерматологии» (М., 2004), 21 учебное пособие для студентов медицинских и психологических вузов и системы послевузовской подготовки врачей (из них 7 утверждены УМО). Основные исследования посвящены психосоматическим аспектам развития кожных болезней.

Наше издательство предлагает следующие книги:



интернет-магазин
OZON.RU



26142829



4804 ID 52526

НАУЧНАЯ И УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА



9 785382 000091 >

Тел./факс: 7 (495) 135-42-16
Тел./факс: 7 (495) 135-42-46



URSS

E-mail:
URSS@URSS.ru
Каталог изданий
в Интернете:
<http://URSS.ru>