



Маркевич Е.Б., Хворик Д.Ф. ✉, Станько Э.П., Брынина А.В., Шулика В.Р.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Роль некоторых нейропептидов и нейтрофинов в патогенезе псориаза, ассоциированного с психическими расстройствами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, набор пациентов и забор материала, статистическая обработка данных – Маркевич Е.Б.; сбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников, написание текста – Маркевич Е.Б., Брынина А.В.; проведение лабораторных исследований – Шулика В.Р.; общее руководство, редактирование, окончательное утверждение варианта статьи для публикации – Хворик Д.Ф., Станько Э.П.

Подана: 04.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: chvorik@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить содержание нейропептидов и нейтрофинов в сыворотке крови у пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, с учетом клинко-анамнестических особенностей сочетанной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 210 пациентов, находившихся на лечении в ГУЗ «Гродненский областной клинический кожно-венерологический диспансер». На основании результатов, полученных в ходе клинко-анамнестического обследования, было отобрано 80 пациентов с психическими расстройствами для дальнейшего количественного определения уровня нейропептидов и нейтрофинов в сыворотке крови.

Результаты. В ходе обследования среди 80 пациентов установлено преобладание вульгарной формы псориаза со средней степенью тяжести, дебют которой был вызван преимущественно стрессом, проявляющейся выраженной клинической симптоматикой и оказывающей существенное влияние на качество жизни пациентов с данным дерматозом. Психические расстройства в 38,1% случаев были представлены расстройствами личности и другими тревожными расстройствами (F41 МКБ-10). Согласно полученным данным, диагностировано достоверно высокое количественное содержание SP, CNTF, CGRP, EGFR и AREG в сыворотке крови пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При расчете коэффициента корреляции Спирмена выявлена заметная и умеренная корреляционная связь между значениями индекса PASI и уровнем содержания AREG и SP ($R = 0,56$ и $R = 0,50$ соответственно), возрастом и длительностью болезни ($R = 0,55$), длительностью болезни и индексом PASI ($R = 0,45$). При расчете критерия Краскела – Уоллиса была выявлена статистически значимая разница в уровне среднего содержания показателей AREG и SP в сыворотке крови пациентов с различными клиническими формами псориаза, а также показателя CNTF у пациентов с данным дерматозом, страдающих психическими расстройствами ($p < 0,05$).

Заключение. По результатам проведенного исследования выявлено взаимно отягощающее влияние при сочетанном варианте течения псориаза и психических расстройств. На основании полученных данных можно предположить, что некоторые нейропептиды и нейтрофины играют важную роль в патогенезе как псориаза, так и тревожно-депрессивных расстройств. Дальнейшее изучение данных молекул приведет к оптимизации стандартов диагностики коморбидного псориаза и психических расстройств, а практическое использование агонистов или антагонистов рецепторов нейропептидов и нейтрофинов может оказаться незаменимым инструментом для лечения данной сочетанной психодерматологической патологии.

Ключевые слова: псориаз, нейропептиды, психические расстройства, SP, CNTF, CGRP, EGFR, AREG

Markevich E., Khvorik D. ✉, Stanko E., Brynina A., Shulika V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The Role of Some Neuropeptides and Neutrophins in the Pathogenesis of Psoriasis Associated with Mental Disorders

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, patient recruitment and material collection, statistical data processing – Markevich E.; collection and analysis of domestic and foreign literary sources, writing the text – Markevich E., Brynina A.; carrying out laboratory research – Shulika V.; editing, general management, final approval of the version of the article for publication – Khvorik D., Stanko E.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: chvorik@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the content of neuropeptides and neutrophins in the blood serum of patients with psoriasis associated with mental disorders, taking into account the clinical and anamnestic features of the combined pathology.

Materials and methods. 210 patients who were treated at the State Health Institution "Grodno Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary" were examined. Based on the results obtained during the clinical and anamnestic examination, 80 patients with mental disorders were selected for further quantitative determination of the levels of neuropeptides and neutrophins in the blood serum.

Results. A study of 80 patients revealed the predominance of a vulgar form of psoriasis with moderate severity, the onset of which was mainly caused by stress, manifested by severe clinical symptoms and having a significant impact on the quality of life of patients with this dermatosis. Mental disorders in 38.1% of cases were represented by personality disorders and other anxiety disorders (F41 ICD-10). According to the data obtained, a significantly high quantitative content of SP, CNTF, CGRP, EGFR and AREG was diagnosed in the blood serum of patients with psoriasis associated with mental disorders compared to the control group ($p < 0.05$). When calculating the Spearman correlation coefficient,

a noticeable and moderate correlation was revealed between the values of the PASI index and the level of AREG and SP ($R=0.56$ and $R=0.50$, respectively), age and duration of the disease ($R=0.55$), duration of the disease and PASI index ($R=0.45$). When calculating the Kraskell-Wallis criterion, a statistically significant difference in the level of the average content of AREG and SP indicators in the serum of patients with different clinical forms of psoriasis, as well as CNTF indicator in patients with this dermatosis suffering from mental disorders was revealed ($p<0.05$).

Conclusions. According to the results of the study, a mutually aggravating effect was revealed in the combined course of psoriasis and mental disorders. Based on the data obtained, it can be assumed that some neuropeptides and neutrophins play an important role in the pathogenesis of both psoriasis and anxiety-depressive disorders. Further study of these molecules will lead to optimization of diagnostic standards for comorbid psoriasis and mental disorders, and the practical use of agonists or antagonists of neuropeptide and neutrophin receptors may prove to be an indispensable tool for the treatment of this combined psychodermatological pathology.

Keywords: psoriasis, neuropeptides, mental disorders, SP, CNTF, CGRP, EGFR, AREG

■ ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, который характеризуется ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [1]. Причины данного заболевания многофакторны, но еще не до конца изучены [2]. С псориазом взаимосвязаны многие сопутствующие патологии, такие как псориатический артрит, метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения [3].

В последние годы огромное внимание уделяется коморбидным психическим расстройствам, патогенез которых остается до конца неизвестным [4]. Нередко, кроме нозогений, у дерматологических пациентов наблюдаются различные типы невротического развития личности (эмоционально неустойчивый, тревожный, астенический, истерический, смешанный, эксплозивный, астенодепрессивный, истероидный, паранойально-ипохондрический, сенситивный), формированию которых способствуют тяжелые соматогенные проявления хронического, длительно текущего кожного процесса. В структуре психической патологии у пациентов, страдающих псориазом, на долю депрессии приходится 60–80%, расстройств личности – 40–60%, тревожных расстройств – до 30%. В то же время доказаны не только психосоматические, но и соматопсихические механизмы, поскольку дерматоз приводит к косметическому дефекту и дискомфортным ощущениям, которые способствуют развитию психических расстройств. Факторами, способствующими развитию психических расстройств при псориазе, выступают социальная тревога, страх инвалидизации, длительность, упорство и непредсказуемость течения заболевания, тягостные ощущения зуда и боли, внешне заметный и эстетически неприглядный характер высыпаний. Длительное течение псориаза влечет за собой нарушение сна, аппетита, депрессию при одновременном снижении качества жизни пациентов, в том числе за счет психологической

составляющей. В результате возникает своеобразный порочный круг – псориазическая болезнь. В таком случае дерматоз является не следствием, а причиной развития психических нарушений, вызывает беспокойство, приводит к развитию хронического стресса, что в свою очередь ухудшает течение заболевания. Не случайно до 5% лиц с псориазом страдают выраженными депрессивными расстройствами. Псориаз, занимающий четвертое место по частоте возникновения депрессии, – единственное кожное заболевание, связанное с повышенной частотой суицидальных мыслей. К сожалению, вопрос, что первично влияет: псориаз на состояние психики или нервно-психические изменения приводят к развитию дерматоза, остается открытым [5, 6].

Кроме эритематозно-сквамозных проявлений, одним из частых симптомов заболевания является зуд, который наблюдается у 60–90% пациентов и ощущается в виде покалывания, пощипывания, щекотания, парестезий, жжения и даже болевых ощущений. Предполагается, что развитие зуда при псориазе связано с действием нейропептидов и нейротрофинов, таких как субстанция P (SP), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), а также пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP). До настоящего времени противоречивой остается взаимосвязь между содержанием эпидермального фактора роста (EGFR) и амфигулина (AREG) и интенсивностью зуда у пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами [7, 8].

Некоторые авторы обнаруживали в пораженной коже пациентов, страдающих псориазом, повышенное содержание SP, CNTF и CGRP [8, 9]. Однако в других исследованиях либо не выявляли различий в содержании данных нейропептидов в коже пациентов с псориазом и у здоровых лиц, либо их содержание было понижено [10–13]. SP представляет собой белок, присутствующий в нервной, пищеварительной и иммунной системах, который принадлежит к семейству нейропептидных тахикининов и состоит из 10 аминокислот [14]. В ответ на ноцицептивную стимуляцию SP способна высвобождаться из окончаний афферентных немиелиновых C-волокон и дельта-A-волокон миелинового типа и связываться с кератиноцитами, тучными клетками, тем самым способна индуцировать высвобождение интерлейкинов. Существует три основных периферических механизма действия SP: вазодилатация сосудов, местное воспаление, а также усиление клеточной пролиферации кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных и иммунных клеток, что может косвенно свидетельствовать о роли SP в патогенезе псориаза [15–17]. В подтверждение этого обнаружено, что волокна, экспрессирующие SP, чаще всего локализованы в сосочковом слое дермы и более распространены у пациентов с псориазом, чем у здоровых лиц [18]. После высвобождения SP в различных клетках-мишенях происходит ее связывание с рецепторами нейрокина-1 (NK-1R), которые являются эффекторными клетками при аллергических реакциях и представляют собой неотъемлемый компонент зуда. Кроме того, наличие рецептора NK-1R в миндалевидном теле в значительной степени связано с тревожными чертами личности у здоровых людей [14, 16, 18–20].

Еще одним нейротрофином в миндалевидном теле, играющим ведущую роль в патогенезе депрессий, является CNTF [8, 21]. Он включен в семейство цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) и экспрессируется большей частью в нервной системе, представляет собой плюрипотентный нейротрофический фактор, который также играет важную роль в нейрогенезе, регенерации и выживании других нейронов, включая нервные стволовые клетки, ганглии дорсальных корешков, сенсорные и двигательные

нейроны [22]. CNTF демонстрировал индукцию холинергических свойств в адренергических симпатических мотонейронах. Данное влияние включало экспрессию ацетилхолина в качестве нейромедиатора и синтез SP в качестве ацетилхолин-ассоциированного нейропептида [23].

CGRP, как член семейства пептидов кальцитонина, экспрессируется как в периферических, так и в центральных нейронах и может участвовать в патогенезе псориаза. Несколько исследований продемонстрировали повышенную экспрессию CGRP при псориатических поражениях. Кроме того, у пациентов с псориазом с высоким уровнем психологического стресса наблюдался повышенный уровень CGRP в бляшках на уровне сосочкового слоя дермы. Также у пациентов с псориазом, ассоциированным с зудом, отмечалась более высокая экспрессия рецепторов CGRP, чем у пациентов без зуда [18].

Экспрессия генов EGFR и AREG при псориазе изучалась только в экспериментальных моделях [13]. Рецептор EGFR со своими лигандами представляет собой один из механизмов, запускающих основные функции жизнедеятельности – клеточный гомеостаз, пролиферацию, деление и дифференцировку, а также апоптоз. В связи с чем многократное повышение EGFR также может выступать критерием псориатического поражения. Описаны случаи улучшения клинического состояния пациентов с вульгарным псориазом при применении ингибиторов тирозинкиназ, которые изначально использовались при лечении различных видов неоплазий. Ген AREG, который кодирует наиболее распространенный лиганд рецептора EGFR в кератиноцитах, может экспрессироваться при широком спектре эпителиальных заболеваний, включая плоскоклеточный рак головы и шеи, рак толстой кишки и легких, и, возможно, при псориазе [24, 25].

В этой связи представляется актуальным изучение роли нейропептидов и нейтрофинов в развитии воспаления и зуда у пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, что позволит разработать персонализированный подход к терапии с учетом тяжести сочетанной патологии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить содержание нейропептидов и нейтрофинов в сыворотке крови у пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, с учетом клинико-анамнестических особенностей сочетанной патологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в соответствии с заданием Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках конкурса проектов «Наука – 2023» «Роль нейромедиаторов воспаления и зуда в патогенезе псориаза, ассоциированного с психическими расстройствами» (2023–2025 гг.), № госрегистрации: 20231273. Предметом клинического изучения явилась выборка из числа пациентов, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении ГУЗ «Гродненский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Критерии включения: в исследовании участвовали пациенты в возрасте 18–60 лет с психическими расстройствами, развившимися в контексте стрессогенного влияния проявлений хронического дерматоза (псориаз). Критерии исключения: в исследование не вошли пациенты с признаками шизофрении и близкими к

ней расстройствами, органического поражения ЦНС, пациенты с тяжелой инвалидизирующей соматической патологией, зависимостью от ПАВ, а также психической патологией, не связанной со стрессогенным влиянием хронического дерматоза (рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство).

Общую выборку составили 210 пациентов с диагнозом «псориаз», обследование которых проводилось по единой схеме, включающей жалобы и анамнестические данные с оценкой общего и дерматологического статусов согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с папулосквамозными нарушениями», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 59 от 22.06.2022 г.

Основными методами были клинико-дерматологический, психопатологический, экспериментально-психологический. Для клинической диагностики псориаза определяли «псориатическую триаду», устанавливали стадию заболевания, проводили осмотр ногтевых пластин, волосистой части головы, слизистых оболочек, производили подсчет индекса распространенности и тяжести течения псориаза (PASI) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Оценка психического статуса проводилась клинико-психопатологическим методом в соответствии с принятыми в психиатрии критериями. Диагноз психических расстройств был выставлен на основании диагностических критериев МКБ-10. Экспериментально-психологический метод включал использование Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) для скрининга тревожных и депрессивных расстройств, симптоматического опросника SCL-90-R для оценки выраженности психопатологической симптоматики у пациентов и Фрайбургского личностного опросника (FPI) для определения свойств личности.

На основании результатов, полученных в ходе клинико-анамнестического обследования, было отобрано 80 пациентов для дальнейшего количественного определения уровня нейропептидов и нейтрофинов в сыворотке крови. Количественное определение нейропептидов и нейтрофинов (SP, CNTF, CGRP, EGFR, AREG) в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием стандартных наборов Human SP (Substance P) ELISA, Human CNTF (Ciliary neurotrophic factor) ELISA, Human CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) ELISA, Human EGFR (Epidermal growth factor receptor) ELISA, Human AREG (Amphiregulin) ELISA в соответствии с инструкцией производителя на автоматическом анализаторе Sunrise TECAN (Австрия). В качестве контроля использовалась сыворотка крови практически здоровых лиц без клинико-анамнестических признаков псориаза и психических расстройств.

Полученные цифровые данные обработаны методами непараметрической статистики с использованием лицензионных версий программ Statistica 10.0 для Windows. Для сравнения по количественному признаку использовали U-критерий Манна – Уитни и метод Краскела – Уоллиса. Результаты количественных данных представлены в виде медианы и значений 25% и 75% процентилей. Результаты исследования признавались статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 80 пациентов, страдающих псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, 52 составили лица мужского пола и 28 – женского. Их возраст варьировал от 18 до 60 лет, медиана – 41 (26; 52) год. Половину всех

пациентов составили лица в возрасте 41–60 лет, еще четверть обследованных – от 21 до 30 лет. Продолжительность дерматоза варьировала от 3 месяцев до 45 лет (медиана – 11,5 (5; 20) года). Частота обострений течения кожного процесса составляла от 1 до 4 раз в год. Длительность дерматоза была максимальной в возрастной группе 51–60 лет и составила 21,8 года.

Несмотря на установленный факт наследования дерматоза, задачей исследования было выявление данной патологии у ближайших родственников, а также установление возможных триггерных факторов, приводящих к началу и очередному обострению псориаза. Среди 80 пациентов отягощенная наследственность установлена у 30 обследованных. При анализе возможных триггерных факторов дебюта псориаза установлено, что у 67,5% респондентов наблюдался психологический стресс, у 18,7% обследованных такие факторы не были установлены, а 7,5% обследованных указывали на предшествующую инфекционную сенсibilизацию. Среди триггерных агентов, приведших к очередному обострению кожного процесса, на первом месте был психологический стресс (52,5%), на втором – предшествующая инфекционная сенсibilизация (21,3%), на третьем – затруднение в установлении причины (16,3%).

Анализ наследственной отягощенности психическими заболеваниями показал, что никто из обследованных и их родственников в прошлом не обращался к врачу – психиатру-наркологу или психотерапевту и не проходил лечение адаптационных, тревожно-депрессивных или фобических расстройств.

При оценке частоты проявления отдельных кожных симптомов установлено, что у пациентов встречались: симптом Пильнова – у 80 (100%), зуд кожи – у 65 (81,3%), экскориации – у 64 (80,0%), «псориатическая триада» – у 61 (76,3%) обследованного, «дежурные бляшки» – у 60 (75,0%), поражение себорейных зон – у 50 (62,5%), поражение волосистой части головы – у 48 (60,0%) и т. д. Среди симптомов поражения ногтевых пластин при псориазе чаще встречались паронихии – у 47 (58,8%), симптом Готтрона – у 31 (38,8%), онихолизис – у 30 (37,5%) пациентов.

Следующим этапом исследования было установление преобладающей клинической формы и сезонности псориаза, подсчет индексов PASI и ДИКЖ. Среди всех обследуемых пациентов у 52 (65,0%) диагностирован вульгарный псориаз, у 19 (23,8%) – экссудативный псориаз, у 9 (11,2%) – псориатическая эритродермия. По сезонности заболевания у 43 (53,7%) пациентов преобладала недифференцированная форма заболевания, на втором месте – зимняя (у 21 (26,3%)), на третьем – летняя (у 16 (20,0%)). У 71 (88,7%) пациента с псориазом индекс PASI соответствовал средней степени тяжести заболевания. При анализе результатов анкетирования по степени влияния дерматоза на качество жизни пациентов установлено, что 36 (45,0%) пациентов с псориазом отметили «очень сильное», а 21 (26,3%) – «чрезвычайно сильное» влияние дерматоза на качество жизни (табл. 1).

Важную роль среди психосоциальных влияний, способствующих возникновению тревожно-депрессивных реакций, играет высокая субъективная значимость соматического страдания для пациента. Акцентуация на кожной патологии нередко связана с тяжестью симптомов дерматоза (зуд, болезненность, распространенность и степень выраженности высыпаний). Существенными для пациентов являются и социальные последствия кожного заболевания, снижающие качество жизни и ограничивающие их бытовую активность и профессиональную деятельность. Подтверждением этого являются показатели оценки психического состояния пациентов с использованием

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов (n=80)
Table 1
Clinical and anamnesic characteristics of the examined patients (n=80)

Показатель	Частота	
	абс.	%
Клиническая форма		
– вульгарный	52	65,0
– экссудативный	19	23,8
– эритродермия	9	11,2
Сезонность		
– зимняя	21	26,3
– летняя	16	20,0
– не дифференцированная	43	53,7
Значение индекса PASI, баллы		
– средняя степень тяжести (10–50)	71	88,7
– тяжелая степень тяжести (50–70)	9	11,3
Значение индекса ДИКЖ, баллы		
– 0–1 – кожное заболевание не влияет на качество жизни	2	2,5
– 2–5 – заболевание оказывает незначительное влияние на качество жизни	6	7,5
– 6–10 – заболевание оказывает умеренное влияние на качество жизни	15	18,7
– 11–20 – заболевание оказывает очень сильное влияние на качество жизни	36	45,0
– 21–30 – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на качество жизни	21	26,3

шкалы HADS, свидетельствующие о значительной представленности тревожных и депрессивных переживаний у пациентов с псориазом. Так, субклинически выраженный уровень тревоги и депрессии установлен у 17,5% и 11,3% обследуемых соответственно. Клинически выраженный уровень тревоги и депрессии зарегистрирован у 40,0% и 31,2% пациентов с дерматозом соответственно.

Психические расстройства, спровоцированные хроническим дерматозом, были установлены у 38,1% пациентов, представленные различными типами нозогенных реакций и ипохондрического развития личности. Диагностическими категориями согласно МКБ-10 в 40% случаев были «Другие тревожные расстройства», в 37,5% случаев – «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» и в 22,5% – «Соматоформные расстройства» (табл. 2).

Существенный вклад в формирование психических расстройств вносили тяжесть клинических проявлений псориаза (острота возникновения, распространенность высыпаний, выраженность гиперемии, тенденция к диссеминации), локализация высыпаний (открытые участки тела), выраженность субъективных симптомов (зуд, жжение), характер течения псориаза (хронический, частые экзацербации). Распределение дерматологических пациентов с психическими расстройствами в зависимости от клинической формы псориаза, отягощенной наследственностью и влияния психотравмирующих факторов на развитие и обострение данного дерматоза представлено в табл. 3.

Анализ психических расстройств в зависимости от формы псориаза показал, что расстройства адаптации и ипохондрическое расстройство наиболее часто наблюдались у пациентов с вульгарным псориазом. Вульгарный псориаз встречался

Таблица 2
Структура и частота (абс. и %) психических расстройств у пациентов с псориазом (n=80)
Table 2
Structure and frequency (abs. and %) of mental disorders in patients with psoriasis (n=80)

Диагноз по МКБ-10	Частота	
	абс.	%
F41.1 Генерализованное тревожное расстройство	8	10,0
F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	12	15,0
F41.3 Другие смешанные тревожные расстройства	12	15,0
F43.20 Кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации	6	7,5
F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации	24	30,0
F45.2 Ипохондрическое расстройство	13	16,25
F45.38 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (других органов и систем)	2	2,5
F45.1 Недифференцированное соматоформное расстройство	3	3,75
Всего	80	100,0

одинаково часто у пациентов, страдающих другими тревожными расстройствами. Следует отметить, что у пациентов, страдающих другими тревожными расстройствами, чаще верифицировалась отягощенная наследственность по псориазу, а также доминирующее влияние как при дебюте, так и при очередном обострении дерматоза психотравмирующих факторов (табл. 3).

Возраст пациентов оказывал влияние на их психическое состояние. Нозогенная депрессия включает широкий спектр депрессивных реакций, детерминированных рядом факторов (биологических, психологических, социальных, личностных), включая объективные признаки хронического дерматоза. Структура нозогенной депрессии психопатологически характеризовалась сниженным настроением,

Таблица 3
Структура пациентов с псориазом, страдающих психическими расстройствами, в зависимости от его клинической формы, наследственности и влияния психотравмирующей ситуации (n=80)
Table 3
Structure of psoriasis patients with mental disorders depending on its clinical form, heredity and influence of psychotraumatic situation (n=80)

Показатель	Диагноз по МКБ-10								Всего
	F41.2	F41.1	F41.3	F43.20	F43.22	F45.2	F45.38	F45.1	
Клиническая форма псориаза									
– экссудативный	4	1	4	2	5	2	1	0	19
– вульгарный	7	7	8	4	13	10	0	3	52
– эритродермия	1	0	0	0	6	1	1	0	9
Психотравмирующие ситуации в отношении псориаза									
– дебют	7	8	9	4	15	7	1	3	54
– обострение	9	4	5	3	13	6	1	1	42
Наследственность в отношении псориаза									
– отягощенная	5	2	7	1	8	5	1	1	30
– неотягощенная	7	6	5	5	16	8	1	2	50

раздражительностью, нарушениями сна, тревожно-ипохондрической и соматовегетативной симптоматикой.

Депрессивные реакции протекали с преобладанием тревожной и ипохондрической симптоматики с акцентуацией пациентов на своей внешности и склонностью к формированию тревожно-ипохондрических реакций. Кожные проявления псориаза характеризовались высыпаниями с выраженными островоспалительными изменениями кожи в виде яркой гиперемии, отека, мокнутия, обильного шелушения, с локализацией сыпи на лице и других открытых участках кожных покровов. Выраженность объективных клинических симптомов у этих пациентов сочеталась с зудом и жжением. Нередко степень выраженности депрессивных расстройств коррелировала с площадью поражения кожных покровов. Редукция депрессивной симптоматики была постепенной и происходила по мере угасания активности кожного процесса. Среднее значение показателя ДИКЖ указывало на то, что заболевание оказывало очень сильное влияние на качество жизни и вызывало частичную социальную дезадаптацию пациентов.

Депрессивные реакции чаще и более выраженными были у пациентов старшего возраста (табл. 4).

Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) в группе пациентов с тревожными расстройствами показал наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между значениями возраста и длительностью болезни ($R=0,47$), а также между длительностью болезни и индексом PASI ($R=0,32$), что согласно шкале Чеддока интерпретируется как умеренная связь. В группе пациентов, страдающих соматоформными расстройствами, статистически значимая прямая корреляционная связь была выявлена между значениями возраста и длительностью болезни ($R=0,55$), а также длительностью болезни и индексом PASI ($R=0,45$), что согласно шкале Чеддока интерпретируется как заметная и умеренная связь соответственно. В группе пациентов с расстройством адаптации статистически значимых прямых корреляционных связей выявлено не было.

Психические расстройства у пациентов с псориазом нередко являются следствием нарушения образа собственного тела с сознанием утраты физической привлекательности, ущербности в глазах окружающих. Клиническими проявлениями в этих случаях наряду с депрессивными расстройствами могут служить социофобии (страх появления в обществе) с избегающим поведением. Социофобические реакции отмечались у пациентов, у которых высыпания локализовались преимущественно на открытых участках кожи. В клинической картине на первый план выступали

Таблица 4
Ассоциация между возрастом, степенью тяжести, длительностью псориаза и психическими расстройствами (n=80)

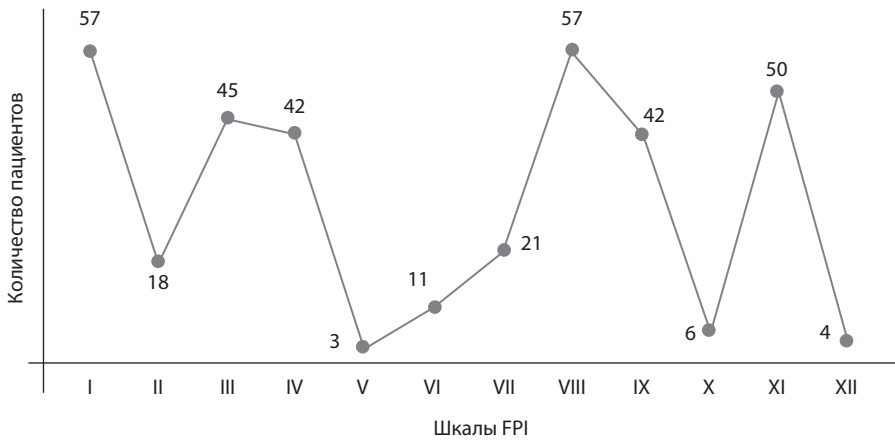
Table 4
Association between age, severity, duration of psoriasis and mental disorders (n=80)

Диагноз по МКБ-10	Возраст, лет	PASI, баллы	Длительность псориаза, лет
	медиана, 25% и 75% процентиля		
F41	26,0 (22,0; 37,5)	32,2 (24,6; 36,3)	8,5 (2,5; 15,5)
F43	51,0 (42,0; 55,0)	29,9 (25,2; 36,9)	20,0 (10,0; 30,0)
F45	41,5 (32,0; 48,0)	27,3 (21,6; 45,3)	13,5 (2,5; 20,0)

так называемая обостренная сензитивность, связанная с болезненным восприятием косметического дефекта и избегающим поведением. Тревога развивалась при обстоятельствах, связанных с появлением на людях, выраженным дискомфортом, внутренним напряжением, неуверенностью в себе. Круг общения ограничивался ближайшими родственниками. Избегающее поведение сопровождалось признаками социальной дезадаптации – ограничения в профессиональной и социальной сферах, сужение межличностных контактов, знакомств вплоть до полного прекращения социальных взаимоотношений. У большинства пациентов по мере улучшения кожного статуса наблюдалось обратное развитие социальной тревоги без расширения фабулы страха или формирования сверхценных идей. Использование в обследовании пациентов с псориазом шкалы SCL-90-R подтвердило наличие у них психических расстройств невротического уровня. Установлено, что у пациентов были выражены соматизированные расстройства, тревога и раздражительность, им свойственны страхи, связанные с посещением общественных мест, и повышенное ощущение внимания окружающих, вегетативные эквиваленты тревоги и соматизированные расстройства. Также респонденты отмечали чувство неловкости и дискомфорта при пребывании в общественных местах. В то же время пациенты были более склонны считать, что на состояние их кожи обращают внимание и обсуждают «за их спиной». Аффективная насыщенность данных переживаний, их синтонность с личностью пациентов и наличие критического отношения к этим идеям позволяет отнести их к группе сверхценных нарушений. У данных пациентов более выраженными были действия, представленные в основном навязчивым стремлением увидеть высыпания в зеркале.

Дальнейшая оценка результатов с использованием Фрайбургского личностного опросника (FPI), позволяющего оценить состояние и свойства личности, имеющие первостепенное значение для социальной адаптации и регуляции поведения в обществе, дала возможность установить особенности психической сферы пациентов с псориазом. Согласно полученным результатам для пациентов с псориазом характерными были высокие значения субшкал I «Невротичность», III «Депрессивность», IV «Раздражительность», VIII «Застенчивость», XI «Эмоциональная лабильность» и низкие – II «Спонтанная агрессивность», V «Общительность», VI «Уравновешенность», VII «Реактивная агрессивность», X «Экстраверсия-интроверсия» (как доказательство принадлежности к интровертам) и XII «Маскулинность-фемининность» (принадлежность к фемининности) (см. рисунок).

Динамика личностного расстройства в ситуации хронического кожного заболевания характеризовалась чрезмерной заботой о здоровье, преувеличением опасности дерматоза и патологической активностью в болезни. Постепенно происходила деформация стиля жизни с подчинением кожному заболеванию. Поведение пациентов было направлено на предотвращение возможности обострения, соблюдались строгие диеты, температурный режим, исключались определенные виды деятельности. Любые изменения самочувствия воспринимались в утрированной форме, актуализировались тревожные опасения прогрессирования болезни. Вместе с тем у незначительной части пациентов, несмотря на выраженность клинических проявлений, наблюдалось снижение чувствительности к проявлениям псориаза с формированием преодолевающего стиля поведения и постепенной интеграцией болезни в структуру личности.



Особенности личности пациентов с псориазом по результатам обследования Фрайбургского личностного опросника (n=80)
Personality features of patients with psoriasis according to the results of the Freiburg Personality Questionnaire (n=80)

Данные, представленные на рисунке, позволяют оценить пациентов с псориазом, как высокотревожных, возбудимых и быстро истощаемых, со сниженным фоном настроения, общей психомоторной заторможенностью, неспособных к длительному волевому усилию, пессимистичных, болезненно переживающих неприятную реальность с угрызением совести. При этом для личностных характеристик соответствует высокая конформность с повышенной идентификацией с социальными требованиями, со сдержанностью, осторожностью поведения, но сужением круга интересов, ослаблением влечений, неустойчивым эмоциональным состоянием со склонностью к аффективному реагированию, отсутствием живых эмоций. Поведенческие реакции пациентов с псориазом могут быть характерны для невротического уровня расстройств.

Следующим этапом исследования было количественное определение некоторых нейропептидов и нейтрофинов в сыворотке крови пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами (табл. 5).

У пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, диагностировано достоверно высокое количественное содержание AREG, SP, CNTF и EGFR в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между значениями индекса PASI и уровнем содержания нейропептидов AREG и SP в сыворотке крови $R=0,56$ и $R=0,50$ соответственно, что согласно шкале Чеддока интерпретируется, как заметная корреляционная связь. Кроме того, установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между значениями содержания AREG и SP в сыворотке крови у данной группы пациентов $R=0,29$ (слабая связь). При расчете критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистически значимая разница в уровне среднего содержания показателей AREG и SP в сыворотке крови пациентов с различными клиническими формами псориаза,

Таблица 5
Количественное содержание нейропептидов и нейтрофинов в сыворотке крови у пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами (n=80), и в контрольной группе (n=10)
Table 5
Quantitative content of neuropeptides and neutrophins in blood serum in patients with psoriasis associated with mental disorders (n=80) and in the control group (n=10)

Показатель, единицы измерения	Значение (медиана, 25 и 75% проценты)		p
	Псориаз, ассоциированный с психическими расстройствами (n=80)	Контрольная группа (n=10)	
Амфигулин, пг/мл	38,3 (26,7; 50,8)	21,0 (21,0; 34,1)	<0,05
Пептид, связанный с геном кальцитонина, пг/мл	47,2 (24,0; 86,2)	62,1 (45,2; 73,2)	>0,05
Субстанция Р, пг/мл	127,6 (103,3; 185,1)	109,5 (107,0; 111,6)	<0,05
Цилиарный нейротрофический фактор, пг/мл	1466,3 (1311,5; 1683,2)	201,1 (159,0; 315,2)	<0,05
Рецептор эпидермального фактора роста, нг/мл	17,2 (15,3; 20,1)	16,5 (13,0; 17,3)	<0,05

а также в среднем содержании показателя CNTF у пациентов с данным дерматозом с различными формами психических расстройств (p<0,05).

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Псориаз относится к аутоиммунным заболеваниям, представляет собой системный процесс с выраженными функциональными и морфологическими изменениями органов и систем организма, резко снижает качество жизни пациентов, приводит к психической и социальной дезадаптации, стойкой утрате трудоспособности, обуславливая не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы.

На основании проведенного клинико-анамнестического исследования установлено, что у 80 пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, преобладала вульгарная форма дерматоза со средней степенью тяжести (у 88,7% пациентов по PASI), дебют которой в 67,5% случаев был вызван стрессовыми факторами, проявляющаяся симптомом Пильнова, зудом кожи, эксфолиациями, «псориатической триадой феноменов», дежурными бляшками и оказывающая «очень сильное влияние» на качество жизни у 45,0% пациентов по ДИКЖ.

В выборке пациентов с психическими расстройствами, провоцированными кожными заболеваниями, выявлены нозогенные смешанные тревожно-депрессивные реакции с социофобическими включениями и ипохондрическое расстройство личности, которые чаще всего встречались при вульгарной форме дерматоза с отягощенной наследственностью в анамнезе и преобладанием психотравмирующих факторов в дебюте и очередном обострении кожного процесса. Выделены стрессогенные (тяжесть клинических проявлений, локализация высыпаний, выраженность субъективных симптомов, характер течения псориаза) и конституциональные (расстройства личности с фиксацией на собственном внешнем виде и в сфере интерперсональных отношений) факторы, влияющие на формирование психических расстройств у пациентов с хроническим дерматозом. Преобладание психических

расстройств невротического уровня, бóльшая выраженность депрессивных переживаний установлены у пациентов более старшего возраста.

У пациентов с псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, диагностировано достоверно высокое количественное содержание AREG, SP, CNTF и EGFR в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о возможной патогенетической роли нейропептидов и нейтрофинов при данной сочетанной патологии и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, выявленные психические расстройства у пациентов с псориазом должны являться ключевым фактором для выработки совместного междисциплинарного подхода и координации действий дерматологов и психиатров-наркологов, психологов, других специалистов, подбора персональной комплексной терапии, что приведет к оптимизации стандартов диагностики и лечения пациентов, страдающих сочетанной патологией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Skripkin Yu.K., Mordovtsev V.V. Psoriasis. *Skin and venereal diseases: A guide for doctors*. M.: Medicine; 1999:880 p. (in Russian)
2. Kim T.G., Kim S.H. The origin of skin dendritic cell network and its role in psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):42. DOI: 10.3390/ijms19010042.
3. Caputo V., Straffella C. Pharmacogenomics: an update on biologics and small-molecule drugs in the treatment of psoriasis. *Genes*. 2021;12(9):1398. DOI: 10.3390/genes12091398.
4. Amanat M., Salehi M. Neurological and psychiatric disorders in psoriasis. *Rev Neurosci*. 2018; 29(7):805–813. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0108.
5. Karavaeva T.A., Korolkova T.N. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;5:7–17. (in Russian)
6. Leon A., Levin E.C. Psychodermatology: an overview. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2013;32(2):64–67. DOI: 10.12788/j.sder.0002.
7. Szepietowski J.C., Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain*. 2016; 20(1):41–6. DOI: 10.1002/ejp.768.
8. Uzbekov M.G., Shikhov S.N. Steadfastly increased level of the ciliary neurotrophic factor in the blood serum within the positive therapeutic dynamics of depression as possible prognostic marker of depressive relapse. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(8):120–123. (in Russian)
9. Fantini F., Magnoni C. Nerve growth factor is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 1995;105(6):854–5. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12326689.
10. Anand P., Rudge P. New autonomic and sensory neuropathy with loss of adrenergic sympathetic function and sensory neuropeptides. *Lancet*. 1991;25:337(8752):1253–4. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92921-n.
11. Chang S.-E., Han S.-S., Jung H.-J., Choi J.-H. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol*. 2007;156:1272–1277.
12. Glinski W., Brodecka H. Neuropeptides in psoriasis: possible role of beta-endorphin in the pathomechanism of the disease. *Int J Dermatol*. 1994;33:356–360.
13. El-Nour H., Santos A. Neuronal changes in psoriasis exacerbation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1240–5. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03287.x.
14. Nattkemper L.A., Tey H.L. The Genetics of Chronic Itch: Gene Expression in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis with Severe Itch. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1311–7. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.029.
15. Vidal Yucha S.E., Tamamoto K.A. The importance of the neuro-immuno-cutaneous system on human skin equivalent design. *Cell Prolif*. 2019;52(6):e12677. DOI: 10.1111/cpr.12677.
16. Harding S.D., Sharman J.L. NC-IUPHAR. The IUPHAR/BPS Guide to pharmacology in 2018: updates and expansion to encompass the new guide to immunopharmacology. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(4):1091–1106. DOI: 10.1093/nar/gkx1121.
17. Steinhoff M.S., von Mentzer B. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev*. 2014;94(1):265–301. DOI: 10.1152/physrev.00031.2013.
18. Zhang J., Zhao S. Effects of Neuropeptides on Dendritic Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *J Inflamm Res*. 2023;16:35–43. DOI: 10.2147/JIR.S397079.
19. Hsin L., Fernandopulle N.A. The effect of substance P and its common in vivo-formed metabolites on MRGPRX2 and human mast cell activation. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(4):e00990. DOI: 10.1002/prp2.990.
20. Hoppe J.M., Frick A. Association between amygdala neurokinin-1 receptor availability and anxiety-related personality traits. *Transl Psychiatry*. 2018;8:168. DOI: 10.2174/1871527320666210122092330.
21. Cuihong J., Russell W. Brown Ciliary neurotrophic factor is a key sex-specific regulator of depressive-like behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:96–105. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.038.
22. Guo H., Chen P. The Roles of Ciliary Neurotrophic Factor – from Neuronutrition to Energy Metabolism. *Protein Pept Lett*. 2022;29(10):815–828. DOI: 10.2174/0929866529666220905105800.
23. Sleeman M.W., Anderson K.D. The ciliary neurotrophic factor and its receptor, CNTFR alpha. *Pharm Acta Helv*. 2000;74(2–3):265–72. DOI: 10.1016/s0031-6865(99)00050-3.
24. Bhagavathula N., Nerusu K.C., Fisher G.J. et al. Amphiregulin and epidermal hyperplasia: amphiregulin is required to maintain the psoriatic phenotype of human skin grafts on severe combined immunodeficient mice. *Am. J. Pathol*. 2005;166:1009–1016.
25. Yaojia Cheng Y.X., Lu Q. Aberrant expression of the UPF1 RNA surveillance gene disturbs keratinocyte homeostasis by stabilizing AREG. *Int J Mol Med*. 2020;45(4):1163–1175. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4487.