



Л.В. Куц

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПСОРИАЗА

Сумской государственной университет

Ключові слова: псоріаз, толерантність.**Ключевые слова:** псориаз, толерантность.**Key words:** psoriasis, tolerance.

Наведено дані про патогенетичні особливості псоріазу, формування яких може залежати від порушення індукції толерантності. Наголошується на перспективності дослідження цієї проблеми для подальшого вивчення інших хронічних дерматозів.

Приведены данные о патогенетических особенностях псориаза, формирование которых может зависеть от нарушения индукции толерантности. Обращается внимание на перспективность исследования этой проблемы для дальнейшего изучения других хронических дерматозов.

The data is presented on morphological peculiarities of psoriasis, their forming perhaps may dependent on violence induction. This problem investigation is topical issue for further study of other chronic dermatopathies.

Несмотря на огромное количество работ, посвященных проблеме псориаза, этиология и многие стороны патогенеза этого заболевания остаются не выясненными. В то же время, в последние годы в фундаментальной медицине были сделаны открытия, которые позволяют по-новому рассмотреть роль известных нам биологически активных веществ (БАВ), в том числе и тех, патологические отклонения которых выявляют при псориазе (циклические нуклеотиды, эйкозаноиды, цитокины и др.).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить трофогенную роль БАВ при псориазе, которые известны как вторые клеточные посредники (циклические нуклеотиды – цАМФ, цГМФ), эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены), нейропептиды (субстанция Р, лей- и мет-энкефалины, бета-эндорфин), цитокины (интерлейкины-ИЛ-8 и ИЛ-10, фактор некроза опухоли ФНО-альфа).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с плановыми НИР Запорожского государственного медицинского университета и Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (номера государственной регистрации 0107U005122, 0208U004249), в сыворотке крови радиоиммунным и иммуноферментным методами изучены уровни цАМФ, цГМФ, простагландинов, лейкотриенов, субстанции Р, лей- и мет-энкефалинов, бета-эндорфина, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа с целью определения их участия в адапционно-трофической функции нервной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В сыворотке крови 120 больных с прогрессирующей стадией вульгарного распространенного псориаза с сохраненной сезонностью рецидивов и среднетяжелым течением обострений выявлены достоверные ($p < 0,05-0,01$) изменения уровней исследованных показателей БАВ, у которых предполагается роль медиаторов-трофогенов: уменьшение уровня цАМФ (в 1,4 раза); увеличение уровней остальных

БАВ: цГМФ (в 2,1 раза), простагландинов E2 (в 1,4 раза) и Ф2-альфа (в 1,3 раза), лейкотриена B4 (в 2,2 раза), бета-эндорфина (в 1,5 раза), мет-энкефалина (в 1,8 раза), лей-энкефалина (в 1,3 раза), субстанции Р (в 2,3 раза), ИЛ-8 (в 1,9 раза), ФНО-альфа (в 2,2 раза), ИЛ-10 (в 2,5 раза).

Т. е., полученные данные могут интерпретироваться не только как обнаружение нарушений, которые свидетельствуют о наличии воспаления кожи при псориазе, но и, не исключено, о роли исследованных БАВ как медиаторов-трофогенов, что может стать основанием к выделению отдельного направления изучения патогенеза этого заболевания – роли адапционно-трофической недостаточности вегетативной нервной системы.

Важным обстоятельством, на которое обращается внимание в последнее время, является то, что в синаптических окончаниях симпатических нервов предполагают наличие специальных трофогенов. К таким веществам относят нуклеотиды, простагландины, серотонин (кроме этих, некоторые аминокислоты, катехоламины, ацетилхолин, сложные липиды, ганглиозиды, субстанция Р и пептид, родственные гелу кальцитонину).

Эта отдельная функция вегетативной нервной системы носит название адапционно-трофической. Не исключено, что адапционно-трофическое действие осуществляют и различные олигопептиды: либерины, статины, энкефалины, эндорфины, брадикинин, нейротензин, холецистокинин, фрагменты аденокортикотропного гормона (окситоцин и др.). Трофическая функция вегетативной нервной системы в значительной мере также связана с цитокинами, которые выделяются при раздражении постганглионарных волокон симпатического нерва: фактор роста нервов и эпителия, инсулиноподобный фактор, ФНО и др. Так, на фоне повышения ИЛ-8 (цитокин Th1-профиля) наблюдается повышение ФНО-альфа (один из ключевых цитокинов при развитии псориаза). Повышение ИЛ-10 (цитокин Th2-профиля) в таком случае является компенсаторным, поскольку он тормозит процесс формирования провоспалительного цитокина ИЛ-8.



Следует обратить также внимание на то, что трофоген (или трофины) обеспечивают межклеточные взаимоотношения в так называемом детерминированном регионе, под которым понимают определенную регионарную трофическую микросистему, которая состоит из нейрона и иннервированных им клеток, а также клеток-сателлитов (глия, шванновские клетки, клетки соединительной ткани). При этом, в данной микросистеме иннервируемые структуры со своей стороны, также осуществляют трофические влияния на нейрон, что их иннервирует. Эта система функционирует как единое образование. Повреждение этого трофического контура приводит к возникновению дистрофических изменений не только в соответствующей структуре (не только кожи), но и в соответствующем нейроне.

Выявленные изменения со стороны БАВ, которые выполняют разнообразные функции в организме, можно рассматривать и как медиаторы межклеточных отношений с т. н. «нейротрофическим влиянием» (осуществляют взаимодействие между клетками и тканями, клетками одной популяции, клетками разных популяций). При этом значения взаимодействий клеток одной популяции заключается в поддержании их оптимального для организма количества в пределах детерминированного региона, координации функций и распределении нагрузки в соответствии с принципом функционально-структурной гетерогенности, сохранения функциональных возможностей органа и их оптимального структурного обеспечения. Значение взаимодействий клеток разных популяций заключается в обеспечении их питания и созревания, соответствия одна другой по уровню дифференцировки, функциональным структурным возможностям, взаиморегуляции, что и определяет целостность органа на основе взаимодействия разных тканей. Межклеточные взаимодействия нервно-трофического характера осуществляются с помощью движения нейроплазмы от ядра к периферии нейрона и в обратном направлении.

Следует учитывать, что трофические расстройства клиницисты наблюдают не только при нарушениях целостности нервов, но и при функциональных расстройствах нервной деятельности. Особенно часто такие трофические нарушения наблюдаются на коже и во внутренних органах, и они не могут быть объяснены только за счет влияния вазомоторных реакций или за счет «атрофии от бездеятельности».

Многие исследователи не исключают также, что в случаях гипоксии функциональные влияния, которые стимулируют деятельность органа и вызывают повышение энергозатрат, могут выпадать, но при этом сохраняются т. н. «эмбриогенные» нервно-трофические влияния, которые обеспечивают сохранение обмена веществ в тканях на относительно устойчивом, хотя и более сниженном уровне.

Таким образом, в отношении псориаза можно предположить, что срабатывает т. н. принцип «дублирования», который присущ очень многим медиаторам, и наиболее хорошо изучен в отношении цитокинов. Учитывая, что трофогены действуют как медиаторы нервной системы, особую роль в этом направлении при псориазе могут сыграть нейропептиды.

Известно, что эндогенные опиоидные пептиды (в частности, энкефалины и эндорфины) присутствуют не только в гипоталамусе, головном мозге, эндокринных железах, но и в органах ЖКТ (где как раз и выявлена третья, «метасимпатическая» часть вегетативной нервной системы).

Эндогенные опиоидные пептиды, в то же время, могут функционировать не только как нейромедиаторы, но и как нейромодуляторы и они тесно связаны с системами адаптации (например, в надпочечниках также осуществляется биосинтез энкефалинов). Они также связаны с другими системами, и за счет своих специфических рецепторов на плазматической мембране клеток-мишеней влияют на образование вторых медиаторов (в частности, и на длительное снижение концентрации цАМФ, которое как раз и наблюдаем при псориазе).

Важнейшим обстоятельством является то, что энкефалины присутствуют в ЖКТ, и их концентрация в нервном сплетении мышечной оболочки кишечника выше, чем в головном мозге.

Высвобождение энкефалинов угнетает выделение субстанции P из афферентных волокон, которые входят в состав заднего рога спинного мозга.

Синтез бета-эндорфина осуществляется и в поджелудочной железе, где он приводит к сменам характера утилизации глюкозы.

Таким образом, на восстановление имеющихся у больных псориазом функциональных нарушений медиаторов-трофогенов можно влиять путем воздействия на систему нейропептидов и нормализацию функционирования ЖКТ.

С учетом этого, целесообразным является назначение комплексной методики терапии больным псориазом с влиянием на процесс восстановления нарушенного функционального состояния ноци- и антиноцицептивных звеньев системы нейропептидов и медиаторов воспаления.

Запатентованный нами (патент №61714) опыт применения энтэросгеля (внутри в виде водной суспензии 3 раза в день) и ликопида (по 10 мг внутрь 2 раза в день на протяжении 10 дней, и еще 10 дней по 10 мг через день) доказал высокую эффективность этих препаратов при псориазе, что может объясняться механизмами их действия. Энтэросгель обладает высокой сорбционной емкостью, но самым главным является то, что он способен селективно сорбировать не только токсические подукты обмена веществ, но и тех продуктов, которые появляются в результате воздействия патогенной микрофлоры. Ликопид усиливает экспрессию HLA-DR-антигенов клеток моноцитарно-макрофагальной системы и стимулирует секреторную активность этих клеток за счет активации синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа и ИЛ-1). Вследствие этого повышается антиинфекционная резистентность макроорганизма. Таким образом, энтэросгель, освобождая организм от разнообразных токсинов (в том числе микробных), усиливает иммуномодулирующее влияние ликопида.

То, что благодаря применению энтэросгеля в сочетании с ликопидом удается достигнуть благоприятных клинических результатов при псориазе может зависеть и еще от одной



новой проблемы, которая нуждается в исследовании при этом заболевании. Речь идет о значении т. н. «толерантности» (терпимости).

Известно, что большинство хронических дерматозов сочетается с патологией ЖКТ, причем чаще функциональной, а не органической природы. Однако конкретные механизмы такой зависимости раскрыты недостаточно [1–4]. Г.Н. Дранник [5], обращает внимание на то, что у взрослого человека через ЖКТ проходит огромное количество продуктов, но это (у большинства) не сопровождается развитием аллергических или иммунозависимых реакций. По его мнению, «... предполагается, что в течении миллионов лет эволюция отобрала для защиты организма, по крайней мере, 2 возможных иммунных механизма. Первый из них связан с продукцией секреторных иммуноглобулинов А и М на территории слизистых оболочек, с помощью которых нейтрализуются антигены, попадающие в организм. Этот механизм был выработан не только для удаления пищевых антигенов, но и для подавления колонизации слизистых потенциально опасными микроорганизмами. Второй механизм, который выработала природа – супрессивный, он используется для подавления гиперчувствительных (аллергических) реакций против безвредных субстанций, бомбардирующих поверхность слизистой. Именно этот последний механизм и получил в последствии название «оральная толерантность» (Р. Brandtzaeg, 1996) – толерантность, которая индуцируется иммунной системой слизистой кишечника против пищевых антигенов, введенных через рот, и способствует тому, что у большинства людей отсутствует пищевая аллергия (S.C. Bishoff et al., 2000). Предполагают, что подобные регуляторные подавляющие механизмы используются также против антигенов физиологической микрофлоры (L. Helgeland, P. Brandtzaeg, 2000)».

Сейчас появляются факты, согласно которым микроорганизмы настолько «разумны», что могут управлять нашими реакциями, прежде всего, иммунными [6,7]. Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, в 10 раз превышает количество клеток макроорганизма. Из них в кишечнике 60% микроорганизмов с общей биомассой 3кг и числом видов более 1000. Официально подсчитано 500 видов микроорганизмов в кишечнике, а остальные даже суперсовременными методами не удается идентифицировать. Это касается, прежде всего, микробиоты [8].

Микробиота – это нормальная микрофлора, участвующая в метаболических процессах и функционировании иммунной системы. Но к числу «необходимой» для жизнедеятельности человека микрофлоры относятся и условно-патогенные микроорганизмы, и даже отдельные патогены. Принципиально важными являются 2 момента, которые нуждаются в тщательном исследовании: 1) динамическое равновесие микрофлоры кишечника играет критическую роль в поддержании его нормального функционирования; 2) вместе организм и микрофлора составляют единую экосистему, которая функционирует как единое целое (т. н. гомеостатическое равновесие – зубиоз). Нарушения зубиоза (дисбиоз, или дисбактериоз) в западных странах обозначают

термином «синдром избыточного роста бактерий».

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что в механизмах оральной толерантности могут быть задействованы и молекулы межклеточных отношений.

В экспериментах на грызунах показано, что многократное введение низкой дозы пищевого антигена может приводить к индукции регуляторных цитокинов, таких как ТФР, ИЛ-10, ИЛ-4, которые продуцируются регуляторными Т-лимфоцитами с фенотипом CD4+CD25+ (т. е., и при толерантных реакциях важную роль играют цитокины – «регуляторный цитокиновый механизм»).

Одно- или многократное введение «наивным» животным пищевого антигена приводит к супрессии большого количества иммунных реакций – «избирательный иммуносупрессивный механизм» (подавляется продукция Ig M, G, E; подавляется клеточно-опосредованный иммунный ответ, такой как гиперчувствительность замедленного типа; подавляется пролиферация Т-лимфоцитов; подавляется контактная сенсибилизация; подавляется функция цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, подавляется продукция цитокинов). Подчеркивается, что наибольшей супрессии подвергаются продукция IgE и РГЧ замедленного типа, т. е. как раз те механизмы, которые у людей лежат в основе аллергических реакций на пищевые аллергены. Таким образом, нам придется заново оценить многие научные работы, где изучались «иммунные» механизмы – не было ли это результатом толерантности.

«Толеризирующий механизм антигенпрезентирующих клеток (АПК)». С учетом того, что развитие оральной толерантности сопровождается клональной анергией Т-лимфоцитов, предполагается, что эту клональную анергию вызывают АПК. На территориях мукозальной иммунной системы Т-лимфоцитам презентуют антиген дендритные клетки, но они при этом не подают ко-стимулирующий сигнал, что и приводит к развитию анергии Т-лимфоцитов. Они названы «толерирующими дендритными». Эти клетки поддерживают индукцию Т-клеточной толерантности к растворимым белкам и неинвазионным микроорганизмам, и наоборот, генерируют активный иммунный ответ только по отношению к потенциально «вредным» антигенам и, прежде всего, к патогенной микрофлоре, что сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов или других воспалительных сигналов.

Это очень важные данные, потому что впервые говорится о единстве двух механизмов толерантности: прерывание ко-стимуляционного сигнала и генерация селективного активного иммунного ответа к агрессивным патогенам.

«Толеризирующий механизм эпителиоцитов». Толеризирующий эффект доказан и со стороны эпителиоцитов, однако он также связан со способностью этих клеток к презентации антигена Т-лимфоцитам (т. е., не их функция; наблюдаем это и с кератиноцитами).

«Механизмы клональной делеции, клональной анергии и антиген-индуцированной супрессии»:

- хотя исследования на мышах показали, что введение больших доз овальбумина может индуцировать антиген-



специфическую делецию Т-лимфоцитов в селезенке и лимфоидной ткани кишечника, механизм клональной делеции при развитии периферической толерантности считается мало вероятным;

- после перорального введения пищевого аллергена Т-лимфоциты не погибали, а сохранялись в циркуляции, однако не были способны отвечать на соответствующий антиген (клональная анергия); NB! но в этом случае раскрывается еще одна сторона толерантности – на нее можно влиять: при культивировании с экзогенным ИЛ-2 такие лимфоциты могут дать иммунный ответ;
- роль активных супрессорных механизмов, по всей видимости, является главной в индукции оральной толерантности; как указывалось выше, появлялись Т-регуляторные клетки с фенотипом CD4+CD25+, которые продуцируют иммуносупрессивные цитокины (ТФР и ИЛ-10).

Поскольку толеризированные Т-клетки секретируют супрессивные цитокины, то в локальном микроокружении это может привести еще к одной супрессии – иммунного ответа не на родственные, а анатомически похожие антигены (индукция супрессии свидетеля – bystander suppression) – это основной механизм терапевтического использования оральной толерантности в лечении аутоиммунных заболеваний (посредством мукозального введения похожих антигенов).

ВЫВОДЫ

Полученные данные и анализ медицинской литературы свидетельствует о том, что в выяснении патогенеза псориаза

могут иметь большое практическое значение проблемы адаптационно-трофической функции нервной системы и толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р.Ф. Применение лекарственного препарата «Артрикюр» при псориазической болезни / Р.Ф. Айзятупов // Журнал дерматовенерологии та косметологии ім. М.О. Торсуєва. – 2006. – №1–2 (12). – С. 141–145.
2. Андрашко Ю.В. Імунобіологічна терапія блокатором ФНП-α: новий стандарт лікування псориазу із середньотяжким та тяжким перебігом / Ю.В. Андрашко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – №2. – С. 35–36.
3. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Д.Ф. Николас, Л. Пьюиг [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С. 35–47.
4. Беляев Г.М. К вопросу трактовки результатов иммунологических исследований при псориазе / Г.М. Беляев, А.Н. Огурцова // Дерматология та венерология. – 2005. – №2. – С. 23–27.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник. – К.: ООО Полиграф-плюс, 2010. – 552 с.
6. Броше Е.А. Эндоэкологическая интоксикация и ее коррекция в системе комплексного лечения больных генерализованной формой псориаза / Е.А. Броше // Дерматология та венерология. – 2005. – №1 (27). – С. 37–41.
7. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
8. Медицинская микробиология: уч. пособие / Под ред. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 768 с.

Сведения об авторе:

Куц Л.В., к. мед. н., зав. курсом дерматовенерологии медицинского института СГУ.

Адрес для переписки:

Куц Лариса Викторовна. 40000, г. Сумы, ул. Газеты Правда, 1/3.

Тел.: (050) 48 48 671.

E-mail: Anie.Pg@gmail.com