

УДК 616.517-092:612.017.1

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПСОРИАЗА

Н.А. Чуйко

Киевская медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Ключевые слова: псориаз, иммунная система, изменения.

Многие исследователи как в Украине [1, 2], так и за рубежом [8, 17, 19] в последние годы интенсивно изучают влияние изменений функционального состояния иммунной системы в патогенезе псориаза. Первые работы в этой области были посвящены изучению гуморального иммунитета и затрагивали лишь отдельные нарушения клеточного звена иммунной системы в патогенезе этого заболевания. Исследователи выявили антитела к роговому слою эпидермиса [17], к кератиноцитам базальной мембраны и их ядрам [15], а также к ядерным нуклеопротеинам V₁ и V₂ [13]. Одновременно появились работы об иммунных комплексах псориазных бляшек и циркулирующем в крови ревматоидном факторе [14]. В 70—80-е годы прошлого века также изучались более глубокие изменения клеточного звена иммунитета: процентное соотношение различных циркулирующих Т-лимфоцитов, циркулирование сывороточных ингибиторов Е-розеткообразования [13], изменение скорости реакции гиперчувствительности замедленного типа *in vivo*, уменьшение функциональной активности натуральных Т-киллеров [2, 4].

У больных псориазом повышается содержание киллеров (CD16+), что свидетельствует о перераспределении цитотоксической функции между гетерогенными клеточными субпопуляциями [2, 3].

Дальнейшие исследования иммунопатогенеза псориаза связаны с установлением роли моноклональных антител и с их свойством идентифицировать клеточную структуру дермального инфильтрата.

В начале девяностых годов прошлого века с открытием цитокинов, которые вырабатываются лимфоцитами и кератиноцитами, стали изучать их роль в формировании псориазных бляшек, а также в клеточных иммунных механизмах развития дерматоза. Некоторые авторы отмечали присутствие активированных Т-лимфоцитов в дермальном инфильтрате псориазных бляшек, и доказывали, что все клетки дермального инфильтрата экспрессируют HLA-DR-антигены на своей поверхности [12, 18, 21]. Кроме того, установлено, что HLA-DR-антигены не только являются маркерами Т-клеточной активации [18], но также присутствуют на поверхности дермальных макрофагов и клеток Лангерганса [17]. Чтобы определить маркеры Т-клеточной активации, были использованы другие специфические моноклональные антитела, которые также являются маркерами Т-клеточной активации. Как и рецепторы IL-2, которые ассоциируются с Т-клеточной пролифера-

цией [20]. Иммунопероксидазным методом с окраской моноклональными антителами к рецепторам IL-2 [19] выявлены IL-2-положительные клетки в дермальном инфильтрате активных псориазных бляшек [9].

В исследованиях установлена корреляционная зависимость при псориазе между клиническим показателем PASI и патогенетически значимыми при псориазе иммунологическими показателями, что свидетельствует о нарушении нормальной миграции Т-лимфоцитов-хелперов в лимфатические узлы и о преимущественном влиянии Th₁-типа иммунного ответа [1, 4, 5].

В других исследованиях [15] показано, что в прогрессивной стадии псориаза наблюдается эпидермальный инфлюкс (проникновение внутрь) активированных Т-хелперов, а разрешение псориазных бляшек сопровождается появлением в эпидермисе активированных Т-супрессоров [12]. Таким образом, подтверждена важнейшая роль Т-хелперов и Т-супрессоров в формировании псориазных бляшек.

Дальнейшие открытия представили новые доказательства активации клеточного иммунитета и его важнейшей роли в возникновении псориаза. Известно, что HLA-DR-антигены относятся к мембранным гликопротеинам II класса главного комплекса гистосовместимости. Они являются главными стимуляторами как в первичных, так и во вторичных смешанных лейкоцитарных реакциях. В нормальном иммунном ответе активация Т-клеток есть результатом распознавания антигена Т-клетками совместно с HLA-DR-молекулами на антигенпредставляющих клетках [12]. Иммунный ответ на определенные антигены ограничен детерминантами на HLA-DR-молекулах.

Изучение биоптатов неповрежденного эпидермиса показали, что экспрессия HLA-DR осуществляется клетками Лангерганса и акросирингеальным эпителием. Экспрессия кератиноцитами HLA-DR-антигенов вызывается *in situ* продукцией γ -интерферона, и эта выработка является обратимой при успешном лечении. Интенсивность образования таких компонентов иммунной системы зависит от степени тяжести и величины псориазных поражений.

На основе результатов исследований возникло предположение, что кератиноциты и клетки Лангерганса в активных псориазных бляшках, экспрессирующие HLA-DR-антигены, способны активировать дермальные Т-клетки непосредственно в аутологичных смешанных лейкоцитарно-эпителиальных

клеточных реакциях. Не исключено, что они могут передавать некий экзогенный антиген дермальным Т-клеткам.

Характерные особенности гистологической структуры псориазных бляшек — воспаление и эпидермальная пролиферация клеточных элементов. Активированные Т-лимфоциты в дерме обладают свойством выделять вещества, которые активируют дермальные макрофаги. В свою очередь макрофаги секретируют лейкотриены, IL-1, простагландин и т. п. [1, 2, 14, 19]. Эпидермальная пролиферация и акантоз — это основные характеристики псориазных бляшек.

Исследованиями Коляденко Е.В. показано, что у больных псориазом отмечается разнонаправленность изменений цитокинового профиля с повышением уровня IL-1 β , IL-4, α -TNF с одновременным уменьшением концентрации IL-2 и INF- γ . Наиболее существенную роль в патогенезе иммунологических нарушений при псориазе играют изменения количества IL-1 β , α -TNF и IL-2. На основании всестороннего изучения автор пришла к заключению, что отмеченные факторы необходимо рассматривать в качестве «условных» маркеров глубины и направленности иммунных нарушений при псориазе [4].

Кератиноциты продуцируют IL-1 [11, 12], гранулоцитарно-макрофагальный стимулирующий фактор, простагландин E₂ [11]. В эпидермисе псориазных бляшек возрастает концентрация неэстерифицированной арахидоновой кислоты, простагландинов E₂ и E_{2 α} [15]. И лейкотриен V₄, и IL-1 являются хемоаттрактантами для нейтрофилов [19] и могут вызвать внутриэпидермальное скопление нейтрофилов (так называемые абсцессы Мунро). Причем главный хемотаксический агент для нейтрофилов — IL-1. Нейтрофилы в свою очередь выступают источником лейкотриена V₄ и других веществ [16]. В дальнейшем лейкотриен V₄ и интерлейкин-1 вызывают эпидермальный рост и гиперпролиферацию кератиноцитов. Именно клеточная иммунная активность служит причиной эпидермальной пролиферации и акантоза, которые приводят к основным морфологическим проявлениям псориаза. Это объясняет причины возникновения феномена Кебнера. Повреждение эпидермиса вызывает выделение IL-1, простагландина E₂, гранулоцитарно-макрофагального колонийстимулирующего фактора, лейкотриена V₄ и других веществ, которые вырабатывают клетки эпителия. Все перечисленные факторы стимулируют воспаление. К тому же вследствие этого усиленного образования физиологически активных веществ полиморфноядерные клетки усиленно мигрируют в дерму, активируются дермальные макрофаги и развивается пролиферация эпидермиса [7].

Кроме отмеченных дермальных и эпидермальных процессов, значительный интерес представляют изменения, происходящие в других лимфоидных органах.

Кератиноциты и клетки Лангерганса, выделяющие HLA-DR-антигена, обладают свойством активировать Т-лимфоциты двумя путями. Первый — непосредственная активация с помощью участия в смешанных аутологических лейкоцитарно-эпителиальных клеточных реакциях. Второй — передача некое-

го экзогенного антигена дермальным лимфоцитам. Известно, что возникновению первичной псориазной атаки или обострению процесса нередко предшествует стрепто-стафилококковая инфекция.

Открытие суперантигенов и их биологических свойств вызвало дискуссию в научных кругах, поскольку суперантигены потенциально способны вмешиваться в процесс распознавания и устранения обычных антигенов и тем самым лишать организм нормальной иммунной защиты и аутоотолерантности.

Суперантигены — продукты генов микроорганизмов, которые распознаются большей частью Т-лимфоцитов. Это происходит благодаря наличию на поверхности Т-лимфоцитов рецептора на антигены (TRS). TRS большинства Т-клеток состоит из гетеродиморфного TRS, который содержит по аналогии с иммуноглобулинами постоянные N-участки и переменные V-участки.

Это позволяет иммунной системе генерировать порядка 10¹² различных клонально распределенных TRS. В то время как взаимодействие любых антигенов с TRS требует многих компонентов, суперантиген довольствуется взаимодействием с ограниченным набором TRS с различными V-участками. Поэтому суперантигены быстро взаимодействуют с большой фракцией Т-клеток, в некоторых случаях до 20% от всех Т-лимфоцитов.

Установлено, что некоторые идентифицированные суперантигены являются продуктом микробных генов. Один клон таких продуктов был определен как микробные токсины. На сегодня стафилококковый эндотоксин (SEB) и стрептококковый энтеротоксин (SPEs) — самые изученные прототипы суперантигенов [6, 11].

Продолжается изучение возможных свойств токсинов *Candida albicans* вызвать пролиферацию Т-лимфоцитов, ограниченных V-специфичностью. Отличительной особенностью бактериальных суперантигенов является то, что они не требуют специальной обработки антигенпредставляющими клетками, чтобы оказывать воздействие на Т-клетки, как это делают обычные антигены. Они могут прямо связываться с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости, с одной стороны, и соответствующими M-цепочками на TRS Т-лимфоцитов, с другой.

Проведенные исследования многих ученых по иммунологическим аспектам в развитии псориаза свидетельствуют о включении различных звеньев иммунной системы [1—3, 5, 11, 21].

Приведенные данные также показывают возможный механизм, посредством которого токсины способствуют активации кератиноцитов, инфильтрирующих кожу у больных псориазом, Т-клеточной лимфомой и атопическим дерматитом.

Как и кожный покров, кишечник человека подвергается воздействию огромного количества антигенов. Они многочисленны по своей вариативности и поступают из различных источников, включая потребляемую пищу и живущие в кишечнике микроорганизмы.

Одни антигены обладают повреждающим действием, а другие нет. Они, проникая через эпителий

кишки и взаимодействуя с иммунной системой организма посредством Пейеровых бляшек и солитарных фолликул в кишечнике, осуществляют контролируемую функцию.

Экзокринные органы являются важным звеном в гуморальном антимикробном иммунитете. Проведенные исследования показывают, что 80% иммуноглобулинпродуцирующих клеток сосредоточено в слизистой кишечника и большинство из них продуцируют димеры и полимеры IgA. Тем не менее в нормальных условиях очень малое количество IgA, продуцируемого в кишечнике, попадает в кровь и лимфу. Преобладающая часть IgA, возможно, не переносится через эпителий крипт кишечника.

Эпителиальный секреторный компонент — определяющий трансмембранный рецептор, ответственный за связывание IgA в базолатеральной части эпителиальной клетки. Для возникновения иммунного ответа, как запретной реакции против колонизации организма микробами и продуктами их жизнедеятельности, необходим их транспорт через эпителиальный барьер. После попадания антигена в лимфоидную ткань происходит стимуляция лимфоцитов, продуцирующих IgA. Главный путь антигена через интактный эпителиальный барьер для стимуляции иммунного ответа связан с трансэпителиальным транспортом посредством антигенпредставляющих М-клеток пищеварительного канала, аналогичных по своим функциям клеткам Лангерганса эпидермиса.

М-клетки — специализированные эпителиальные клетки, которые находятся в покровном эпителии лимфоидного фолликула. Они могут быть выявлены морфологически по отсутствию характерной «щеточной косички» и толстого слоя гликокаписа, столь присущего энтероцитам, а также по вогнутости в базальной части клетки, что есть у лимфоцитов и макрофагов, мигрирующих в эту область из подлежащего фолликула. Только тонкий слой цитоплазмы отделяет просвет кишечника от органов иммунной системы, и именно здесь осуществляется активный трансэпителиальный перенос содержимого просвета кишечника, включая микроорганизмы, через цитоплазму к базолатеральной поверхности М-клетки. Таким образом, М-клетка — это основная антигенпредставляющая клетка иммунной системы пищеварительного канала.

Другим иммунокомпетентным образованием является Lamina propria, представляющая собой пограничную структуру между эпителием и мышечными волокнами кишечника. Она имеет уникальные свойства и функционирует как компонент иммунной системы слизистой оболочки, ассоциированной с иммунной системой, названной MALT (от англ. «Mucosal-associated Lymphoid tissue») по аналогии с ассоциированной с кожей лимфоидной системой, имеющей сокращенное название SALT. MALT, как и SALT, обеспечивает защиту хозяина от проникновения микроорганизмов извне, а также поддерживает иммунную толерантность к большому количеству безвредных антигенов. Баланс этих двух систем

обеспечивает стабильное функционирование иммунной системы. Lamina propria расположена на поверхности кишечной стенки. Следует отметить, что «клетки воспаления» всегда обнаруживаются в слизистой, тогда как воспалительный инфильтрат всегда наблюдается в Lamina propria кишечника.

Клетки, находящиеся в Lamina propria (Т-лимфоциты), мигрируют из других областей или генерируются местно и стимулируются к дифференцировке местными факторами.

Функционирующая слизистая подразделяется на афферентное и эфферентное звенья. В пределах афферентного звена есть специализированные структуры кишечника, в которых как В-, так и Т-лимфоциты имеют специфические скопления, которые называются Пейеровыми бляшками. Специализированный эпителий, который содержит М-клетки, находится над этими лимфоидными скоплениями. Такие клетки способны захватывать антигены из просвета кишки, при этом антиген имеет вид отдельных молекул или растворимых субстанций.

Эфферентное звено иммунной системы кишечника имеет две части: интраламинарную — внутри Lamina propria, и внутриэпителиальную. Интраламинарная часть эфферентного звена MALT состоит из многих типов клеток, способных участвовать в иммунном ответе. Сюда входят Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные и эндотелиальные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки. Большинство Т-лимфоцитов Lamina propria — это активированные Т-лимфоциты и клетки памяти.

Как и в эпидермисе, в эпителии кишечника есть внутриэпителиальные лимфоциты — уникальные Т-клетки. В-лимфоцитов здесь почти нет. Большинство Т-лимфоцитов имеет CD8+ фенотип. Эти клетки цитотоксичны и способны продуцировать большое количество цитокинов. Кроме того, внутриэпителиальные лимфоциты отвечают на сигналы через различные рецепторы.

Существует предположение, что эти Т-лимфоциты могут быть активированы суперантигенами микробного происхождения и могут стать аутоактивными, особенно против антигенов, не связанных с главным комплексом гистосовместимости (МНС).

Полагают, что суперантигены играют роль в патогенезе ряда системных заболеваний, в которых развитие воспаления кожи является выраженным клиническим признаком. К этой патологии относится псориаз.

Комплекс n-3 полиненасыщенных жирных кислот, витамины D и A с дополнительным назначением УФО, а также применение сорбента силикс оказывает выраженный лечебный эффект у больных псориазом, нормализуя иммунологические показатели [2, 5].

Таким образом, представленные данные литературы показывают, что при псориазе имеет место нарушение различных звеньев функционирования иммунной системы, что опосредует необходимость применения лекарственных средств, обладающих свойством нормализовать нарушенные функции.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глухенький Б.Т. Вопросы этиологии и патогенеза псориаза // Здоров'я України.— 2001.— № 6.— С. 8.
2. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Характеристика клеточного иммунитета у больных псориазом // Сучасні інфекції.— 2000.— № 2.— С. 55—60.
3. Коляденко Е.В. Изучение противоопухолевой защиты кожи при псориазе // Імунологія та алергологія.— 2003.— № 1.— С. 19—20.
4. Коляденко Е.В. Недостатки современных методов лечения псориаза // Україн. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 4 (11).— С. 25—26.
5. Чернышов П.В. Імунологічні механізми псоріазу // Україн. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 2—3.— С. 61.
6. Barnham M. The gut as a source of the homely tic streptococci causing infection // J. Infect.— 2003.— Vol. 6.— P.129—139.
7. Dean W. Brown Skin CD4+T-cells produce interferon in Vitro in response to Streptococcal Antigens in chronic plaque psoriasis // J. Invest. Dermatol.— 2000.— P. 576—578.
8. Feldman S.R. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity // J. Am. Acad. Dermatol.— 1997.— Vol. 37.— P. 564—569.
9. Finlay A. The effect of severe psoriasis on the quality of life of patients // Br. J. Dermatol.— 1998.— Vol. 131.— P. 236—244.
10. Gerden B. Psoriasis patients with antibodies to gliding can be improved by a gluten-free diet // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142.— P. 44—51.
11. Kenneth G. Linden, Gerald D. Weinstein. Psoriasis: current Perspectives // Am. J. Med.— 1999.— Vol. 107.— P. 595—605.
12. Leung D.A. Evidence for a streptococcal superantigen — driven process in acute guttate psoriasis // J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 96.— P. 12—19.
13. Michaelsson G. The skin and the gut in psoriasis // Acta Derm. Venerol.— 2003.— Vol. 77.— P. 343—346.
14. Michaelsson G. Psoriasis patients have highly increased numbers of tryptase mast cells in the duodenal stroma // Br. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 13b.— P. 866—870.
15. Pietszak A. Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis // Ann. Univ. Med.— 2003.— Vol. 53.— P. 187—194.
16. Raychaudhuri S.P. Neuropathogenesis and neuropharmacology of psoriasis // Int. G. Dermatol.— 1997.— Vol. 34.— P. 685—693.
17. Roenigk H.H. Methotrexate in psoriasis: consensus conference // J. Am. acad. Dermatol.— 1998.— Vol. 38.— P. 478—485.
18. Scappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices // USA, Vital Health Stat.— 1998.— Vol. 13.— P. 1—37.
19. Scarpa R. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis // J. Rheumatol.— 2004.— Vol. 27.— P. 5—6.
20. Tokura A. Hyporesponsiveness of peripheral blood lymphocytes to streptococcal superantigens in patients with guttate psoriasis // Arch. Dermatol. Res.— 1999.— Vol. 291.— P. 7—8.
21. Wenstein G.D. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rational therapy // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 28.— P. 454—459.

ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ПСОРИАЗУ

Н.О. Чуйко

В оглядовій статті узагальнено дані літератури та власні дослідження за імунопатогенетичними аспектами розвитку псоріазу. Проведено аналіз змін імунологічних показників від стадій розвитку псоріазу, а також значення ендогенних і екзогенних чинників у розвитку цього захворювання.

IMMUNOPATOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF PSORIASIS

N.A. Thuico

The literature data and investigations of author on immunological aspects of the development of psoriasis are generalized in the article. Analysis of modifications of the immunological indexes in dependence of stage of the psoriasis development was made.