

К.Я. Терешин, М.И. Радивоз

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА КОЖИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ТИПА ПСОРИАЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЕГО ТЕЧЕНИЯ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск

Патогенез псориаза, несмотря на его многолетнее изучение, до сих пор остается во многом неясным. Это затрудняет диагностику, лечение, реабилитацию и профилактику дерматоза. У мужчин это заболевание встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин.

Частота заболеваемости псориазом за последние 5 лет в Хабаровском крае возросла почти на 27,5%. Региональной особенностью псориаза является его высокая частота у некоренного населения края и исключительная редкость у представителей этнических групп. Это подтверждает важную роль в патогенезе псориаза механизмов популяционной реактивности. Ее формирование происходит в условиях воздействия разнонаправленных факторов крайне неблагоприятного муссонного климата Хабаровского региона (резкие, частые перепады атмосферного давления, суточных температур, влажности, ослабление фиолетовой области солнечного спектра, силы освещенности, ветровых нагрузок и колебаний атмосферного электрического поля [9]). Эти продолжительные многофакторные воздействия на протяжении жизни многих поколений этнических жителей Приамурья, по-видимому, способствовали формированию фенотипических механизмов популяционной устойчивости к псориазу. Одним из проявлений данного фенотипа является высокая активность процессов ацетилирования, выявленная у большинства коренных жителей региона. У некоренных жителей этот фенотип встречается в 45%. У всех больных псориазом в 95% отмечается медленный тип ацетилирования [5, 12].

Известно, что кожные покровы осуществляют защитно-амортизационную, терморегуляторную, бактериостатическую, иммуоакцизорную, полирецепторную, выделительную и другие функции. Эпидермис выполняет универсальную защитно-ограничительную роль, воспринимает воздействие всех внешних факторов, в том числе стрессорных [16]. Тканевой гомеостаз кожных покровов поддерживается за счет клеточного баланса эпителиоцитов. Это равновесие осуществляется благодаря взаимодействию процессов пролиферации, экстрюзии и апоптоза, которые находятся под контролем гормонов, нейропептидов, медиаторов, универсальных факторов роста, образующих единый регуляторный континуум организма [1].

Способность кожных покровов в филогенезе к синтезу нейропептидов из семейства эндогенных опиоидных пептидов класса дерморфина косвенно свидетельствует о возможности активного участия самого эпителия в едином регуляторном континууме организма [1, 8]. Известно, что эпителиальные ткани являются одним из органов-мишеней общего адаптационного синдрома ОАС [6, 15]. Их повреждение при стрессах в виде образования язв и кровоточивости проявляется в слизистой оболочке всего пищеварительного тракта организма. Реже подобные нарушения отмечаются на кожных покровах.

Изменения тканевого гомеостаза эпителия при хронических стрессах проявляются не только в увеличении пула ДНК-синтезирующих клеток и в скорости синтеза ДНК [6], но и в стимуляции процессов вертикальной миграции эпителиоцитов [3, 13].

Резюме

Проведен патофизиологический анализ особенностей клинического течения псориаза в условиях действия неблагоприятных климатических факторов Дальнего Востока. Показана возможность рассматривать проявления болезни как следствие особой трансформации из реакции дизадаптации, что позволяет связать дерматоз с общими нарушениями нейроиммуноэндокринного континуума организма. Такой подход позволяет обосновать применение у больных псориазом различных комбинаций синтетических аналогов регуляторных пептидов, которые с успехом используются при заболеваниях, связанных с нарушениями пролиферации.

K.Ya. Tereshin, M.I. Radivoz

TISSUE DISTURBANCES OF SKIN HOMEOSTASIS AS A PATHOGENIC AND PROGNOSTIC FACTOR OF THE UNDEFINED TYPE PSORIASIS IN KHABAROVSK REGION

Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk

Summary

Pathophysiological analysis of the peculiarities of clinical course of psoriasis in the conditions of unfavorable meteorological factors of the Far-Eastern region as peculiar transformation of disadaptation into regular disease makes it possible to bind progressing dermatosis with the disturbance of activity of common neuro-immuno-endocrinal regulation continuum of the organism. Such view on pathogenesis gives opportunity to use various combinations of synthetic analogies of neuro-immuno peptides in its therapy which have been recently developed and successfully used in treating diseases connected with disturbances of proliferation.

Важнейшим фактором, способствующим возникновению псориаза у жителей региона, является своеобразный хронический многофакторный климато-метеорологический стресс, особенно выраженный в переходные периоды сезонов года.

В последние 5 лет в период распространенных лесных пожаров в атмосфере над территорией края весной, летом и осенью отмечалось значительное увеличение концентрации CO_2 и твердых аэрозолей, что провоцировало у проживающего в регионе населения длительное состояние гипоксии окислительного стресса [4]. Столь продолжительные экстремальные воздействия способствуют истощению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), что вызывает нарушение процессов взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем организма [2].

Реактивность этих регуляторных систем в пределах индивидуальной медицинской конституции конкретных больных псориазом неравнозначна [9]. Это приводит к снижению активности одних систем и перенапряжению и истощению других. Данное нарушение взаимодействия регуляторных систем формируется, по-видимому, на уровне единого регуляторного континуума организма за счет селективного нарушения секреции целого ряда регуляторных факторов.

Патогистологические изменения в коже, характерные для псориаза: усиление пролиферации, нарушение дифференциации эпителиоцитов, их стратификации, появление паракератоза, усиление экстрюзии клеток эпидермиса, образование лимфоидных инфильтратов и усиление проницаемости капилляров, свидетельствуют о нарушении межклеточных взаимоотношений в дерме и их системный характер [11]. В эпителиоцитах кожи больных псориазом отмечают изменение синтеза функциональных белков адгезии, клеточных мембран, цитоскелета, рецепторных белков, ионных каналов и ряда других [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что перечисленные нарушения тканевого гомеостаза эпидермиса имеют эндогенную, геномную природу и составляют наследственную часть факторов, способствующих развитию псориаза и определяющих его патогенез.

Высокая частота псориаза у некоренных жителей края, в сравнении с представителями местных этнических групп, подтверждает важную роль в патогенезе дерматоза процессов дезадаптации и десинхроноза. Об этом свидетельствует также преобладание у пациентов в Хабаровском крае неопределенных (внесезонных) форм псориаза с частыми обострениями независимо от сезонных периодов года и с непостоянством спектра клинических проявлений дерматоза (53,1% случаев).

Различная частота симптомов псориаза обусловлена тем, что каждый симптом болезни имеет свою степень детерминации. Менее детерминированные симптомы болезней формируются на основе более детерминированных. Интенсивность, частота и последовательность их проявления определяются патогенезом заболевания. Известно, что причинные факторы псориаза и условия, способствующие или препятствующие его возникновению, многообразны и в клинике порой трудно различимы. Это

делает псориаз мультифакторным заболеванием. Регрессия клинических признаков болезни начинается с исчезновения их наименее детерминированных видов. У дерматологов при осмотре пациентов нередко возникают затруднения в четкой оценке прогрессивной и стационарной стадии развития псориаза в связи с промежуточной прогрессивно-стационарной стадией. Правильная дифференциация этих стадий особенно важна для эффективного лечения неопределенных типов дерматоза, которые преобладают у пациентов в Хабаровском крае. Оценка симптомов осуществляется с учетом количественных изменений характерных клинических признаков и интенсивности их проявлений. Все многообразие клинических признаков (кожные, сосудистые, системно-тканевые и органные симптомы) и лабораторных показателей при псориазе можно объединить в виде трех взаимосвязанных блоков [14]:

- геномно-цитоплазматические и клеточные нарушения в эпителиоцитах гистионов эпидермиса,
- межклеточные, тканевые и микроциркуляторные изменения в дерме,
- ассоциированные с псориазом органно-тканевые изменения (печень, почки, легкие, сердечно-сосудистая система, опорно-двигательный аппарат и др.)

Ведущим клиническим проявлением псориаза являются кожные папулы — “бляшки”. Их образование во многом обусловлено очаговым изменением клеточного баланса в эпителии кожных покровов и связано с увеличением синтеза ДНК в базальных клетках эпидермиса, с нарушением процессов дифференциации и ороговения эпителиоцитов [14]. Это может быть патогенетическим следствием значительного усиления вертикальной миграции эпителиоцитов, возникающего под влиянием хронических стрессорных воздействий [3] и активации процесса апоптоза [4, 17]. Совокупность упомянутых гистофизиологических механизмов, возможно, и определяет постоянное присутствие у больных псориазом, в условиях муссонного климата региона, так называемых “дежурных” бляшек.

Другой причиной возникновения этих папул может быть происходящее под влиянием факторов климатометеорологического стресса резкое усугубление надпочечниковой недостаточности, характерной для больных псориазом, и формирование аутоиммунных механизмов дерматоза [11]. Косвенным подтверждением влияния единого регуляторного континуума на механизмы клеточного баланса и тканевого гомеостаза эпидермиса является учащение случаев псориаза у лиц обоего пола в периоды изменений возрастной реактивности нервной, эндокринной и иммунной систем в препубертатном (13-20 лет) и предклимактерическом (45-50 лет) периодах. Кроме того, условиями рецидивов дерматоза в 30% являются хронические заболевания ЖКТ, а в 18,4% — психоэмоциональные стрессы [14]. Эти состояния, как известно, сопровождаются резким изменением баланса факторов единого регуляторного континуума, значительная часть которых продуцируется клетками АПУД-системы пищеварительного тракта [1, 17].

Обобщение данных литературы и анализ собственных клинических наблюдений [14] показывает, что для первого периода развития псориаза в регионе характерно длительное латентное начало. В этот период заболевание проявляется только по изменению показателей микросвертывания и микроциркуляции и выявляется нередко случайно. Второй период дерматоза обозначается появлением единичных “дежурных бляшек” и может длиться многие годы. Третий период сопровождается появлением множественных высыпаний, обычно после резких стрессорных воздействий. Для него характерны обратимые изменения показателей пролиферации, микроциркуляции, коагуляции, иммунитета, липидного и белкового обмена и др. Завершение его происходит через стационарную и регрессивную стадии. В четвертом периоде отмечается стабильное нарушение процессов микросвертывания, микроциркуляции, отсутствие полного разрешения кожного процесса, сохранение “дежурных бляшек” с формированием неопределенного типа дерматоза. В пятом периоде развиваются распространенные кожные высыпания, ассоциированные с заболеваниями внутренних органов.

В основе формирования большей части клинических симптомов псориаза лежат, по-видимому, гистофизиологические нарушения в эпителиальных гистонах кожных покровов. Резкая стимуляция секреции глюкокортикоидов как условие, способствующее первичному проявлению псориаза, вызывает активацию генов, ответственных за пролифе-

рацию эпителиоцитов кожи, и синтез белков их адгезивно-рецепторного комплекса. Свидетельством этого является достоверное увеличение (в 4 раза) активности ЯОР в ядрах базального слоя эпителиоцитов в стадии прогрессирования псориаза и нормализация этого показателя в регрессивную стадию дерматоза [14].

Изменение показателя ЯОР свидетельствует об активации генов, ответственных за синтез внутриклеточных протеинов и внутриядерных циклинов, регулирующих параметры периодов клеточного цикла эпителиоцитов. Однако эти белки обладают, по-видимому, целым рядом аномальных свойств, характерных для “псориатического генома”. Об этом косвенно свидетельствуют нарушение процессов созревания кератина, увеличение эпидермальных аутоантител [15], снижение субпопуляции супрессоров на фоне резкого снижения секреции АКГГ и глюкокортикоидов [2, 11].

Подобные системные изменения структурно-функциональных свойств белков в эпителиоцитах представляются одним из существенных механизмов патогенеза псориаза. Они вызывают нарушение гистофизиологических механизмов межклеточных взаимоотношений в дерме, которые опосредуют поддержание тканевого гомеостаза кожных покровов. Резкое усиление характерного для больных псориазом исходного гипокортицизма в условиях хронического стрессорного воздействия факторов регионального муссонного климата способствует формированию у пациентов стойкого десинхроноза. Это

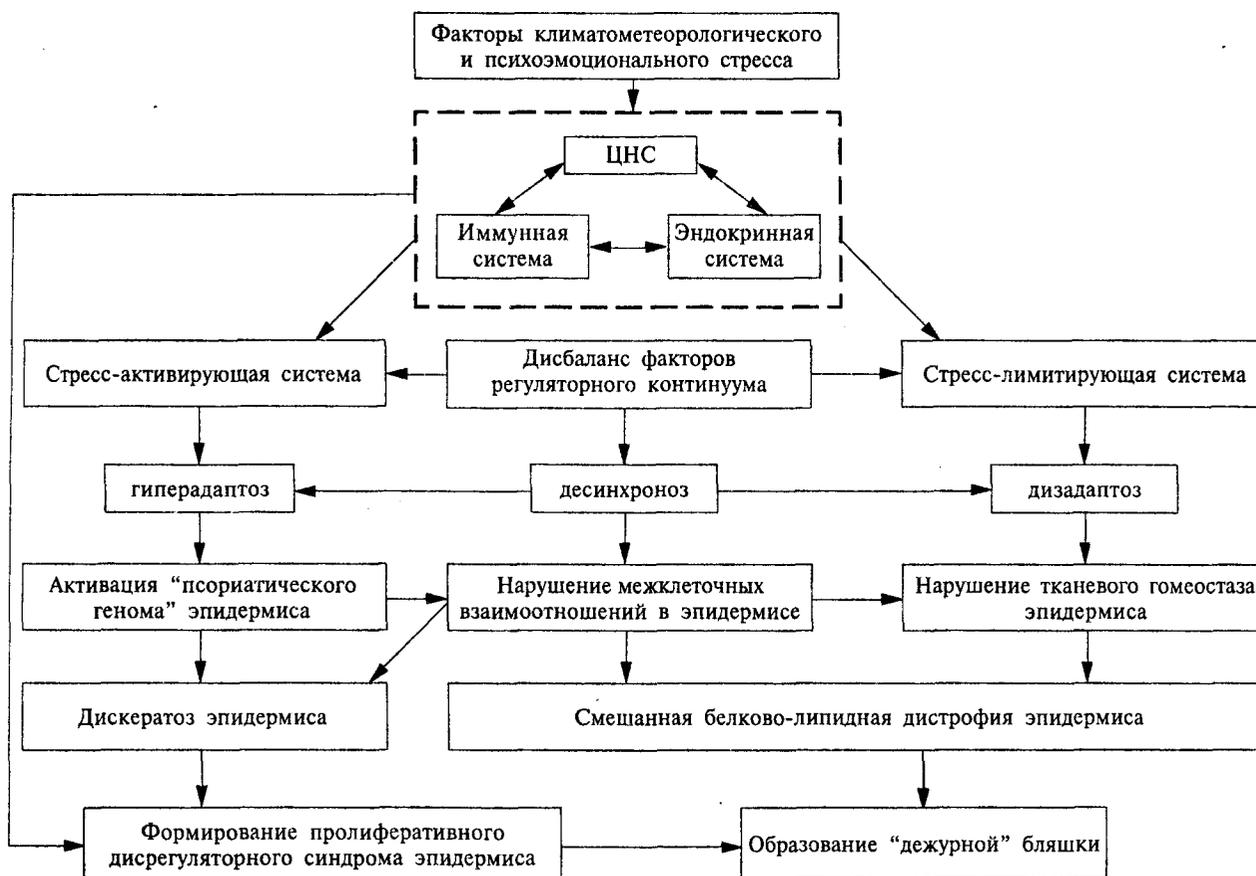


Схема общего патогенетического механизма развития неопределенного типа псориаза у пациентов на территории Хабаровского региона

состояние прерывает типовое развитие ОАС, который в дальнейшем протекает по типу дизадаптоза [14]. Схема общего патогенетического механизма развития неопределенного типа псориаза у пациентов на территории Хабаровского региона может быть представлена следующим образом (рисунок).

Принципы патогенетической коррекции нарушений тканевого гомеостаза кожных покровов, развивающихся при псориазе в данных условиях, предполагают устранение сформировавшейся у пациента функциональной системы "порочных" патологических кругов регуляции. Общий алгоритм лечения псориаза включает комплексную фармакокоррекцию, физиотерапию, санаторно-курортное лечение и диетотерапию. Во избежание возникновения климатогеографических и временно-поясных десинхронозов, которые обычно вызывают у пациентов после комплексного лечения ранние и продолжительные рецидивы дерматоза, его лечение важно проводить в пределах климатогеографической зоны региона. Оно включает:

— коррекцию активности "псориазического" генома эпителиоцитов кожи;

— восстановление баланса факторов стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системы организма;

— компенсацию дефицита факторов единого регуляторного континуума организма;

— усиление физиологического модулирующего влияния интегративной нейроиммуноэндокринной системы организма на процессы клеточной пролиферации эпидермиса;

— устранение причин мембранопатий в эпидермальных эпителиоцитах, нормализацию местных цитофизиологических механизмов межклеточных взаимоотношений в дерме;

— коррекцию системных нарушений белкового и липидного обмена у больных псориазом с ассоциированными заболеваниями различных органов и систем организма.

К региональным особенностям клинического течения дерматоза на Дальнем Востоке относится то, что первоначально псориаз на фоне действия экстремальных факторов муссонного климата начинается как дизадаптоз с последующей трансформацией в болезнь дисрегуляции. Полного восстановления показателей микросвертывания и микроциркуляции в результате лечения обычно не наступает, что наряду с формированием "дежурной бляшки" является клинической причиной неоднократного последующего рецидива дерматоза у 53,1% пациентов на протяжении года. Эти особенности клинического течения псориаза в Хабаровском крае

свидетельствуют о том, что важнейшим звеном патогенеза дерматоза является нарушение деятельности единого нейроиммуноэндокринного регуляторного континуума организма. Подобное рассмотрение патогенеза псориаза открывает перспективу эффективного использования в терапии дерматоза широкого перечня аналогов нейроиммунных пептидов, синтезированных в последние годы — эпителина, тимогена, тималина, тимозина, такгивина, вилозена [14].

Л и т е р а т у р а

1. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. // Изв. АН СССР. 1989. №1. С.11-18.
2. Беляев Г.М. // Вестн. дерматовенерологии. 1982. №12. С.45-49.
3. Бережнова Н.И. Механизм восстановления процессов клеточного деления в эпителии при стрессе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1985. 19 с.
4. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс. Новосибирск, 1993. 181 с.
5. Козулин Е.А. // Тез. докл. XVII науч.-практ. конф. дерматовенерологов Хабаровского края. Хабаровск, 1996. С.23.
6. Мельник Е.И. Влияние хронического стресса на процессы клеточного деления в различных видах эпителия белых крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1987. 19 с.
7. Мяделец О.Д., Суханов А.Ф. // Вестн. дерматовенерологии. 1992. №6. С.13-16.
8. Melchiori P., Negri L. // Gen. Pharmacol. 1996. Vol.27, No.7. С.1099-1107.
9. Петров Е.Д. // Климат Нижнего Приамурья: Сб. науч. тр. Хабаровск, 1972. С.25-88.
10. Полканов В.С. // Вестн. дерматовенерол. 1992. №6. С.10-12.
11. Сирина Л.В., Завьялов А.В., Жигулин В.А. // Вестн. дерматовенерологии. 1992. № 9. С.4-7.
12. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. // Вестн. дерматовенерологии. 1989. №10. С.14-18.
13. Тимошин С.С. Влияние стрессоров на процессы клеточного деления эпителия роговицы белых крыс: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1982. 44 с.
14. Терешин К.Я. // Дальневост. мед. журн. 1998. №4. С.62-64.
15. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. // Вестн. дерматовенерологии. 1998. №3. С.49-51.
16. Хэм А., Кормак Д. Гистология: Т.2. М.: Мир, 1988.
17. Новиков В.С. (ред.) Программируемая клеточная гибель. СПб.: Наука, 1996. 275 с.

