

Первичные системные нарушения при псориазической болезни. Обзор моделей патогенеза. Модель системного псориазического процесса.

Песляк Михаил Юрьевич, mp2000@df.ru

Большинство исследований, посвященных псориазу, исходит из того, что основная причина этой болезни находится непосредственно в коже. Значительно меньше авторов, которые не ограничиваются изучением локальных процессов, а ищут и находят доказательства того, что псориаз и псориазический артрит – это локальное проявление системного псориазического процесса SPP (system psoriatic process) [1,5,11,18,21,22,27]. В последние годы количество таких исследований выросло. У псориазических больных обнаруживаются нарушения в самых разных органах и системах и постепенно выстраивается новая целостная картина. В своей работе 2005 г.[3] мы впервые предложили модель патогенеза SPP, в рамках которого предполагалось, что BSP (бактериальные продукты BS, т.е. beta-стрептококков) попадают в кожу непосредственно из кровотока. Однако работа 2006 г. Baker BS и др.[10] доказала присутствие BSPG (beta-стрептококкового пептидогликана) в псориазических высыпаниях исключительно внутри дермальных и эпидермальных моноцитов Мо и, вероятно, дендритных клеток. Также в 2006 г. Clark RA и др. [15] доказали, что привлечение моноцитов, их активация и выделение ими TNF-alpha является определяющим звеном эскалации псориазического высыпания.

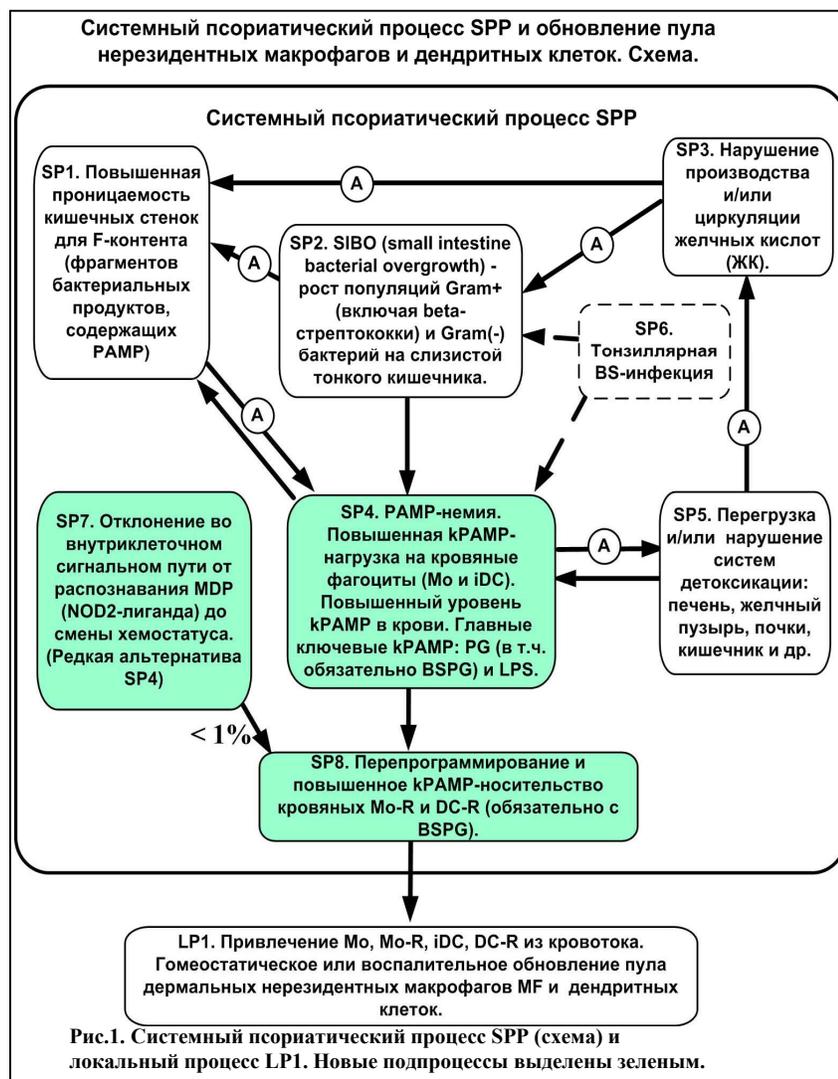
В начале 2009 г. были опубликованы работы Zaba LC et al.[26,27], в которых доказано, что решающую роль в поддержании псориаза играют дермальные TipDC (зрелые дендритные клетки mDC, активно выделяющие TNF-alpha и iNOS), презентующие некий неизвестный антиген (по версии Baker BS и др.[10] – это части межпептидного мостика BSPG). Доказано, что предшественниками TipDC являются нерезидентные кровяные фагоциты (Мо и/или незрелые дендритные клетки iDC), однако какая именно фракция и почему она так себя ведет при псориазе неясно. TipDC есть в препсориазической коже и в коже здоровых пациентов, но существенно меньше чем при псориазе. Это значит, что поступление предшественников TipDC из кровотока и их преобразование в TipDC происходит и при гомеостазе.

В 2005-7 гг. были опубликованы работы Гараевой З.Ш. и др.[2], в которых было показано, что у большинства больных псориазом высокий уровень эндотоксинемии и, следовательно, повышена LPS-нагрузка на фагоциты. Поскольку фрагменты пептидогликана PG (BLP, LTA, MDP, DAP) также являются активными PAMP [20], то логично предположить, что при SPP кровяные фагоциты испытывают совместную (LPS и PG) PAMP-нагрузку, дающую синергичный эффект. Эти факты, а также последние исследования поведения и преобразования кровяных моноцитов и дендритных клеток [9,13,24] заставили пересмотреть нашу модель 2005 г. и предположить, что поступление неизвестного антигена в кожу происходит непосредственно внутри привлекаемых Мо и/или iDC. Перейдем к формулировке новой модели SPP (рис.1 и 2), при описании ее подпроцессов результаты работ, перечисленных выше, будут изложены подробнее.

Решающая роль (как и раньше) отводится повышенной проницаемости тонкого кишечника для бактериальных продуктов (подпроцесс SP1) и росту популяций бактерий (включая beta-стрептококки) на его стенках (подпроцесс SP2) [3]. Порочный цикл (литера А) поддерживается нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот (SP3). Центральным подпроцессом является PAMP-немия (SP4), в первую очередь хроническая kPAMP-нагрузка на кровяные фагоциты, где главными ключевыми kPAMP (key PAMP) являются LPS и PG (в т.ч. обязательно BSPG - beta-стрептококковый PG). Хроническая kPAMP-нагрузка обеспечивает перепрограммирование части Мо и, вероятно, iDC, которые перестают воспринимать F-контент (фрагменты бактериальных продуктов, содержащие PAMP, в т.ч. kPAMP), как патогенный материал [13]. Перепрограммированные (reprogramming) фагоциты (обозначаемые R-фагоциты или Мо-R и DC-R, соответственно) не меняют хемотатус (набор экспрессируемых хеморецепторов) и, как следствие, не уносят эндотитированный контент в лимфоузлы и/или в селезенку, а остаются в кровотоке, составляя существенный % среди нормальных фагоцитов. R-фагоциты медленно и не полностью деградируют эндотитированный F-контент, и тем самым становятся kPAMP-носителями. Неизменность хемотатуса позволяет R-фагоцитам участвовать в гомеостатическом и воспалительном обновлении пула тканевых фагоцитов (LP1). Тяжесть SPP определяет суммарный объем kPAMP-носительства кровяных Мо-R и DC-R (SP8). Определяющим для поддержки псориаза является темп поступления BSPG, входящего в состав kPAMP, несомого R-фагоцитами в дерму.

Подпроцесс SP1. Повышенная проницаемость кишечных стенок для F-контента.

Подпроцесс известен, его роль при псориазе исследовалась [5,6,21]. В норме F-контент постоянно поступает в кровоток через кишечную стенку. Это происходит в основном через межэритроцитные контакты под контролем их барьерной функции. В результате генетической предрасположенности или гастроэнтерологических заболеваний барьерная функция нарушается, и объем такого поступления возрастает [17]. Растительный белок глютен, содержащийся во многих злаках, при наличии предрасположенности (16% имеющих псориаз) отрицательно влияет на состояние эритроцитов, в результате чего атрофируются ворсинки, и повышается проницаемость кишечных стенок. По-видимому, с этим связано положительное влияние безглютеновой диеты на псориаз у пациентов, имеющих склонность к целиакии [8].



активностью; состоянием кишечного эпителия и слизи, выделяемой ингибиторы роста микроорганизмов. Присутствие стрептококков в верхних отделах тонкого кишечника наблюдается как при заболеваниях ЖКТ, так и в норме [14,25]. SP1 и SP2 нужно рассматривать во взаимодействии, так как именно их сочетание влияет на SP4. В частности SP4 может происходить при значимом уровне SP1 и незначимом уровне SP2 и наоборот.

Подпроцесс SP3. Нарушение производства и/или циркуляции желчных кислот (ЖК).

Подпроцесс известен и исследовался при псориазе [1,4,18]. Авторы [1] предлагают модель патогенеза псориаза, основанную исключительно на нем. Нарушение энтерогепатической циркуляции может являться следствием ослабления печеночных функций экстракции и конъюгации ЖК из портального кровотока. В результате часть ЖК постоянно попадает в периферический кровоток, а пул ЖК сокращается, если возможности печени по генерации ЖК ограничены. Как следствие в желчном пузыре хронически формируется желчь с пониженным содержанием ЖК. Избыток ЖК в крови может быть токсичен для тканей, в физиологических условиях не соприкасающихся с ними, вызывать повышение проницаемости мембран и местное воспаление. Производные холановой кислоты могут нарушать целостность стенок кровеносных сосудов, повышать их проницаемость и расширять просветы сосудов сосочкового слоя дермы (т.е. влиять на темп поступления фагоцитов в ткани).

Подпроцесс SP4. PAMP-немия. Повышенная кРАМР-нагрузка на кровяные фагоциты (Мо и iDC). Повышенный уровень кРАМР в крови. Главные ключевые кРАМР это PG (в т.ч. обязательно BSPG) и LPS.

Подпроцесс хорошо известен для LPS [7] (в т.ч. при псориазе [2]), но мало исследовался для PG [20] (и никогда при псориазе). В данной формулировке предлагается впервые. Есть основания предположить, что при псориазе обязательным кРАМР является PG (в т.ч. BSPG) [10,11]. PAMP-немия происходит по той же причине, что и эндотоксинемия - из-за сочетанного действия SP1 и SP2, а также из-за перегрузки и/или нарушения систем детоксикации (SP5). Важно такое повышение кРАМР-нагрузки, при котором происходит перепрограммирование значимого процента кровяных фагоцитов (SP8). Начальная стадия PAMP-немии характеризуется повышением PAMP-нагрузки на кровяные Мо и iDC, в то время как PAMP-уровня в крови растет медленно, отставаясь в

Подпроцесс SP2. SIBO (small intestine bacterial overgrowth) - рост популяций Gram+ (включая beta-стрептококки) и Gram(-) бактерий на слизистой тонкого кишечника.

Подпроцесс известен, его роль при псориазе частично исследовалась [2,5,6]. При псориазе есть косвенные и/или прямые доказательства присутствия BSP (продуктов распада BS) в коже и/или крови при отсутствии локальных BS-инфекций [3,10,16,23]. Чаще предполагалась давняя BS-инфекция с последующим длительным персистенированием и/или депонированием BS/BSP, например, в тонзиллярной ткани или непосредственно в коже.

Помимо бактерий, поступающих в тонкий кишечник вместе с пищей и чаще всего транзитных, имеются еще два постоянных источника тонкокишечных популяций: микрофлора верхних дыхательных путей, поступающая сверху при нарушениях желудочного кислотного барьера (SP6), и Gram(-) микрофлора из дистальных отделов, поступающая снизу при нарушенной перистальтике. Рост тонкокишечных популяций ограничивается: антибактериальным действием желчных кислот (SP3); кислотностью желудочного сока; перистальтикой, выделением иммуноглобулинов; ферментативной бокаловидными клетками, содержащей

пределах нормы. Уже на этой стадии может быть достигнута критичная для возможности псориаза РАРМ-нагрузка. На второй стадии, когда РАРМ-расход (фагоцит-зависимый и фагоцит-независимый) перестает справляться с РАРМ-поступлением, РАРМ-уровень в крови становится еще выше и может быть достигнут РАРМ-уровень критичный для возможности псориазического артрита. Все популяции Gram+ и Gram(-) бактерий, находящиеся в микробиоценозе слизистой кишечника (SP2) в зонах его повышенной проницаемости (SP1), определяют суммарное РАРМ-поступление в кровотоки и, как следствие, суммарную РАРМ-нагрузку на фагоциты. Но только достаточное присутствие BSPG в этой нагрузке может повлечь достаточный уровень BSPG-носительства у Мо-Р и DC-Р (SP8). Так как TLR4 является мембранным рецептором, то LPS-нагрузка влияет в первую очередь на их перепрограммирование (SP8).

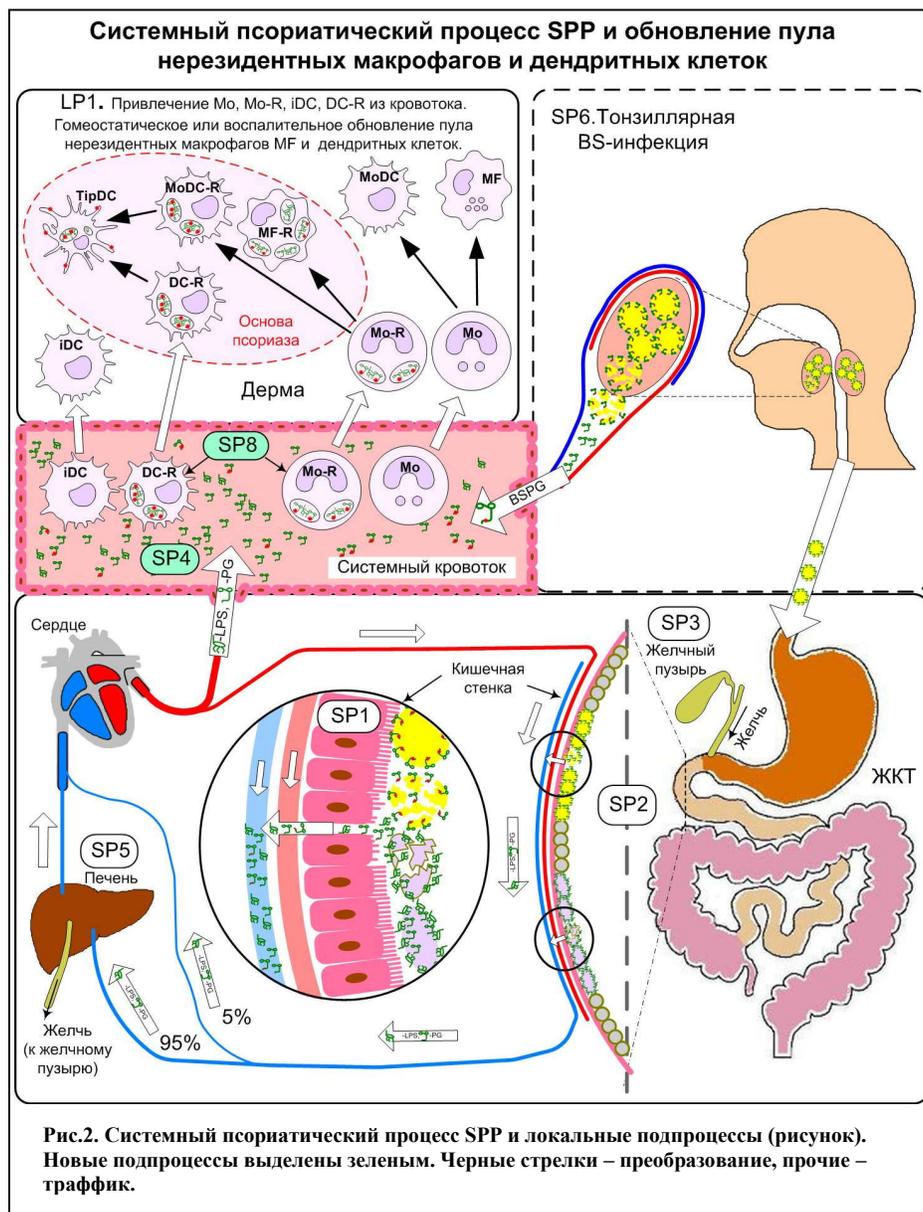


Рис.2. Системный псориазический процесс SPP и локальные подпроцессы (рисунок). Новые подпроцессы выделены зеленым. Черные стрелки – преобразование, прочие – трафик.

Подпроцесс SP5. Перегрузка и/или нарушение систем детоксикации: печень, желчный пузырь, почки, кишечник и др.

Роль систем детоксикации при псориазе описана ранее [3]. Болезни печени и/или почек усугубляют течение псориаза и осложняют его лечение. Известны осложнения течения псориаза у пациентов, имеющих проблемы с функцией желчного пузыря. Хроническая эндотоксинемия при псориазе может приводить к функциональным нарушениям в работе печени и почек, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, а также от наличия сопутствующих заболеваний [4].

Подпроцесс SP6. Тонзиллярная BS-инфекция

Подпроцесс хорошо известен и исследовался при псориазе [12]. Тонзиллярная BS-инфекция (как и любая другая локальная BS-инфекция) создает временное, но значительное, поступление в кровотоки BSP (в т.ч. BSPG).

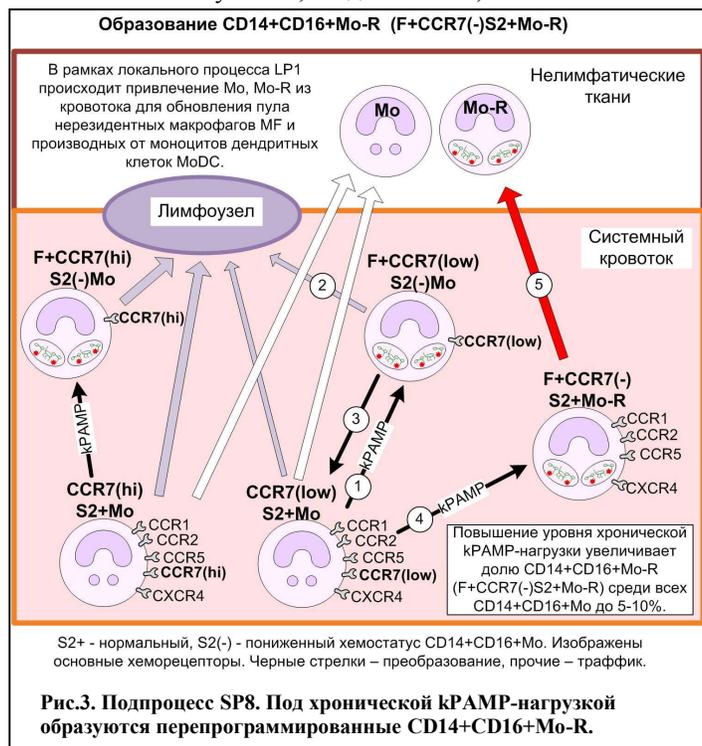
Первичный каплевидный псориаз приблизительно в 30% случаев самопроизвольно проходит, но в 70% сразу или после ремиссии перерождается

в хронический пятнистый псориаз. Возможно, что временная BS-тонзиллярная инфекция, вызывающая первичный каплевидный псориаз, также становится источником стабильных BS-популяций в верхних отделах тонкого кишечника (SP2), что может привести к развитию хронического псориаза. Обострение хронического псориаза во время BS-тонзиллярных инфекций происходит из-за значительного дополнительного поступления в кровотоки BSP (в т.ч. BSPG).

Подпроцесс SP7. Отклонение во внутриклеточном сигнальном пути от распознавания MDP (NOD2-лиганда) до смены хемотаксиса (< 1%).

MDP (muramyl dipeptide) является фрагментом РАРМ, образующимся после его внутриклеточной деградации. Именно MDP является основным лигандом внутриклеточного рецептора NOD2. Появление «неправильных» кровяных фагоцитов возможно, когда у костномозговых стволовых МоDP (и, как следствие у кровяных Мо и iDC) ослаблен внутриклеточный сигнальный путь: от контакта MDP с NOD2 до смены хемотаксиса. Это обусловлено

изменениями на уровне ДНК и является врожденным или приобретенным вследствие мутагенеза отклонением. «Неправильный» фагоцит и без хронически повышенной PG-нагрузки ведет себя как R-фагоцит, поскольку эндоцитоз малого объема PG не меняет его хемотаксиса. При наличии такого отклонения у МоDP псориаз может возникнуть уже при невысокой BSPG-нагрузке. Устранение отклонения происходит при аллогенной трансплантации костного мозга (осуществляемой по значительно более серьезным показаниям, чем псориаз), когда происходит замена МоDP - стволовых предшественников iDC и Мо [19]. В кровотоке происходит снижение уровня «неправильных» фагоцитов реципиента и повышение уровня нормальных фагоцитов донора. Облегчается течение тяжелой болезни, из-за которой была назначена пересадка, а заодно исчезает псориаз, навсегда или до того момента, когда PG-нагрузка (SP4) повысится, станет хронической и включит SP8. По статистике это происходит менее чем в 1% случаев и, следовательно, SP7 является весьма редкой альтернативой SP4.



Подпроцесс SP8. Перепрограммирование и повышенное kPAMP-носительство кровяных Мо-R и DC-R (обязательно с BSPG).

Этот подпроцесс является итоговым для системного процесса SPP в целом и здесь формулируется впервые. Хронически повышенная kPAMP-нагрузка (SP4) обеспечивает перепрограммирование (толеризацию) части кровяных Мо и iDC, которые не успели быстро уйти из кровотока в селезенку, лимфоузлы или ткани. Скорость и направление ухода фагоцитов из кровотока определяется их хемотаксисом. Под временной kPAMP-нагрузкой хемотаксис фагоцита претерпевает значимые изменения, но на время [13]. Логично предположить, что снижая выделение провоспалительных цитокинов (TNF-alpha и др.) перепрограммированные фагоциты также прекращают значимые изменения своего хемотаксиса. Образование перепрограммированных фагоцитов носит вероятностный характер, ведь для конкретного фагоцита kPAMP-нагрузка станет хронической, если он встретит F-контент, преимущественно содержащий kPAMP, несколько раз подряд за короткое время. Т.е. так, чтобы успел

выработаться и сохраниться в достаточном количестве внутриклеточный белок IRAK-M [13], который временно блокирует внутриклеточные сигнальные пути, ведущие от конкретных PAMP-рецепторов (TLR4 при LPS-нагрузке, TLR2 и NOD2 при PG-нагрузке) [13].

Судя по доле PG+ моноцитов среди общего их числа [10] при псориазе перепрограммированными становятся не более 10% кровяных фагоцитов. Полагаем, что наиболее подвержены этому фракции кровяных CD14+CD16+Mo и CD16+iDC. На рис.3 изображена возможная последовательность событий, приводящая к перепрограммированию и образованию CD14+CD16+Mo-R. Именно у этой фракции экспрессия CCR7 ниже, чем у CD14++Mo, но при этом сохраняется достаточно высокий потенциал фагоцитирования [9,24]. Эта фракция наиболее активно производит TNF-alpha и iNOS, а также более способна (по сравнению с CD14++Mo и CD16+Mo) к быстрому (без деления) преобразованию в MoDC. Вполне вероятно, что именно CD14+CD16+Mo-R являются предшественниками BDCA-1(-) TipDC (90% общего числа TipDC [26]). Нормальный CCR7(low)S2+Mo имеет шансы неоднократно принять kPAMP-нагрузку (1), поскольку низкая экспрессия CCR7 не однозначно определяет его поведение. Он может донести F-контент в лимфоузел (2), а может и деградировать F-контент, оставаясь в кровотоке и вернуться к исходному хемотаксису (3), но при этом уровень внутриклеточного блокирующего белка IRAK-M немного вырастет. И, если новая kPAMP-нагрузка не заставит себя ждать, то каждый последующий цикл преобразований (1,3) поднимет уровень IRAK-M еще выше. Как только уровень IRAK-M станет блокирующим, произойдет преобразование (4) в F+CCR7(-)S2+Mo-R. Хемотаксис Мо-R такой, что они могут быть привлечены только в нелимфатические ткани (5).

В случае действия SP7 все фагоциты можно считать как-бы перепрограммированными. Эндотелируя F-контент R-фагоциты повышают уровень kPAMP-носительства (в т.ч. BSPG-носительства). Чтобы суммарное kPAMP-носительство было значимо, kPAMP-нагрузка должна быть повышенной в случае SP4 и может быть эпизодической в случае SP7. Только при этих условиях будет поддерживаться достаточный для инициации и поддержания псориаза темп поступления kPAMP (в т.ч. BSPG) внутри R-фагоцитов в дерму.

Локальный процесс LP1. Привлечение Mo, Mo-R, iDC, DC-R из кровотока. Гомеостатическое или воспалительное обновление пула дермальных нерезидентных макрофагов MF и дендритных клеток.

Попадая в дерму, Mo-R и DC-R могут превратиться в T_H17DC – зрелые mDC-Y, осуществляющие презентацию неизвестного Y-антигена (предположительно части межпептидного мостика (IB) BSPG) специфическим T_H17-Y [10]. Эти превращения зависят от того в какую именно дерму попадают R-фагоциты – псориатическую или препсориатическую [15,27]. Описание всех локальных процессов, происходящих при этом в дерме и эпидермисе – предмет последующей публикации. Полный текст статьи, на которой основано данное сообщение, будет размещен в Интернет на сайте www.psora.df.ru.

Литература

1. Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш., Псориаз и метаболизм желчных кислот, Вестник дерматологии и венерологии 2005; 4:25-28 .
2. Гараева З. Ш., Сафина Н. А., Тюрин Ю. А., Куклин В. Т., Зинкевич О. Д. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинемии у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии, 2007,1, 23-27.
3. Короткий Н.Г., Песляк М.Ю. Псориаз как следствие включения beta-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза). Вестник дерматологии и венерологии, 2005; 1: 9-18.
4. Матусевич С.Л., Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Герасимова Н.М., Псориаз и описторхоз, Тюмень, 2000, 232 с. ISBN 5881311337.
5. Стенина М.А., Кулагин В.И., Рудковская Ж.В. и др., Роль нарушений барьерной функции кишечника в патогенезе псориаза у детей, Российский журнал кожных и венерических болезней, 2003, N 2, 20-23.
6. Хардикова С.А, Белобородова Э.И, Пестерев П.Н. Псориаз, кишечное всасывание. Томск, НТЛ, 2000, 120 с. ISBN 589503084x.
7. Яковлев М.Ю., Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, Физиология человека, 2003, том 29, №4, 2003, 154-165.
8. Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Celiac disease and skin: Psoriasis association. World J Gastroenterol. 2007 Apr 14;13(14):2138-9. 17465464.
9. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. Annu Rev Immunol. 2009;27:669-92. 19132917..
10. Baker BS, Laman JD, Powles AV. et al, Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions, J Pathol 2006 Jun;209(2):174-81. 16493599.
11. Baker BS, Powles A, Fry L. Peptidoglycan: a major aetiological factor for psoriasis? Trends Immunol. 2006 Dec;27(12):545-51. 17045843.
12. Baker BS. Recent Advances in PSORIASIS: The Role of the Immune System. ICP Imperial College Press, 2000, 180 p. ISBN 1860941206.
13. Buckley JM, Wang JH, Redmond HP. Cellular reprogramming by gram-positive bacterial components: a review. J Leukoc Biol. 2006 Oct;80(4):731-41. 16885502.
14. Ciampolini M, Bini S, Orsi A. Microflora persistence on duodenum-jejunal flat or normal mucosa in time after a meal in children. Physiol Behav. 1996 Dec;60(6):1551-6. 8946504.
15. Clark RA, Kupper TS. Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis., J Clin Invest. 2006, Aug;116(8):2084-7. 16886055.
16. El-Rachkidy RG, Hales JM, Freestone PP, Young HS, Griffiths CE, Camp RD. Increased Blood Levels of IgG Reactive with Secreted Streptococcus pyogenes Proteins in Chronic Plaque Psoriasis. J Invest Dermatol. 2007 Jun;127(6):1337-42. 17344934.
17. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005 Sep;2(9):416-22. 16265432.
18. Gyurcsovics K, Bertok L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy. Pathophysiology. 2003 Dec;10(1):57-61. 14643904.
19. Kanamori H, Tanaka M, Kawaguchi H. et al. Resolution of psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: case report and review of the literature. Am J Hematol. 2002 Sep;71(1):41-4. 12221673.
20. Myhre AE, Aasen AO, Thiernemann C, Wang JE. Peptidoglycan--an endotoxin in its own right? Shock. 2006 Mar;25(3):227-35. 16552353.
21. Ojetti V, De Simone C, Aguilar Sanchez J. et al. Malabsorption in psoriatic patients: cause or consequence? Scand J Gastroenterol. 2006 Nov;41(11):1267-71. 17060119.
22. Ritchlin C. Psoriasis disease--from skin to bone. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Dec;3(12):698-706. 18037929.
23. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol. 2007 Oct;16(10):779-98. 17845210.
24. Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. Annu Rev Immunol. 2008;26:421-52. 18303997.
25. Sullivan A, Törnblom H, Lindberg G. et al. The micro-flora of the small bowel in health and disease. Anaerobe. 2003 Feb;9(1):11-4. 16887682.
26. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ et al. Psoriasis Is Characterized by Accumulation of Immunostimulatory and Th1/Th17 Cell-Polarizing Myeloid Dendritic Cells. J Invest Dermatol. 2009 Jan;129(1):79-88; 18633443.
27. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "Inflammatory" Dendritic Cells in Human Skin. J Invest Dermatol. 2009 Feb;129(2):302-8. 18685620.

В конце англоязычных журнальных публикаций указан PubMed ID.