

УДК 616-008.9:616-056.52-053.02

© Коллектив авторов, 2012.

ИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ТИПОВОГО КОНФЛИКТА СИСТЕМНОЙ И МЕСТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Ю.И. Строев, О.М. Каминова, И.Ю. Сердюк, Н.А. Ница, О.Д. Чесноков, Л.П. Чурилов
Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра патологии,
г. Санкт-Петербурге.

IMMUNOENDOCRINE INTERACTIONS IN ACUTE AND CHRONIC DISEASES AS A MANIFESTATION OF TYPICAL CONFLICT BETWEEN SYSTEMIC AND LOCAL REGULATION

Yu.I. Stroeв, O.M. Kaminova, I.Yu. Serdyuk, N.A. Nitsa, O.D. Chesnokov, L.P. Churilov

SUMMARY

A review of world literature, including authors' original papers, establishes the role of conflict between systemic hormonal and local autacoid signals' action as a typical pathoinformatics process. The evidences are the original data on the pathogenesis of severe combined trauma, connective tissue dysplasiae, autoimmune thyroiditis and Simpson-Page' syndrome. Some evidences are obtained, that witness for marfanoid phenotype and chronic disequilibrium between local, autacoid-mediated and systemic, hormone-mediated regulation, typical for inherited connective tissue disorders, may promote the early transition of Simpson-Page' syndrome in metabolic syndrome.

ИММУНОЭНДОКРИННІ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЯК ПРОЯВ ТИПОВОГО КОНФЛІКТУ СИСТЕМОЇ І МІСЦЕВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Ю.І. Строев, О.М. Каминова, І.Ю. Сердюк, Н.А. Ніца, О.Д. Чесноков, Л.П. Чурилов

РЕЗЮМЕ

У огляді власних і літературних даних обґрунтовується роль конфлікту між дією системних гормональних і місцевих аутокоидних регуляторних сигналів як типового патоінформаційного процесу. Прикладами служать авторські дані про патогенез важкої поєднаної травми, аутоімунного тиреоїдиту, дисплазії сполучної тканини і гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду. Отримані докази, що марфаноїдний фенотип і з'єднане з дисплазіями сполучної тканини хронічне порушення саногенної рівноваги між місцевою аутокоидною і системною гормональною регуляцією сприяє переходу юнацького диспітуїтаризму у марфаноїдів у ранній метаболічний синдром.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипоталамический синдром пубертатного периода, контрактура Дюпюитрена, лептин, марфаноидный фенотип, метаболический синдром, ожирение, подростки, розовые стрии, синдром Марфана, трансформирующий фактор роста.

В основе многих острых и хронических заболеваний лежит нарушение информационного разграничения сфер влияния между системной нейроэндокринной регуляцией (гормоны и нейротрансмиттеры) и местными аутокоидными механизмами ауто-, юкста- и паракринного характера (цитокины, эйкозаноиды, амины и другие медиаторы воспаления). Как в здоровом организме, так и при штатном, нормергическом, саногенном функционировании типовых патологических процессов эти управляющие программы не конфликтуют между собой, поскольку короткоживущие аутокоидные сигналы эффективны лишь на небольшом удалении от источника, а их молекулярные носители не достигают регуляторно значимых концентраций в системном кровотоке. При этом системные нервные и гормональные сигналы не унифицируют и не парализуют основанную на аутокоидной регуляции оптимальную и топически разнообразную работу местных защитных механизмов, так как доступ гормонов и

нейротрансмиттеров в очаги нормергического воспаления ограничен барьерными изменениями, обеспечиваемыми СТ. Этот принцип мы впервые сформулировали в 1999 г. как «правило системно-местного защитного равновесия», позже образно уподобив его «конфликту Кремля и сельсовета» в организме [1-2]. Конфликт центральных и местных биорегуляторов обоюдно патогенен, ему способствуют нарушение целостности мезенхимальных структурно-информационных барьеров и дистресс. Концепция системно-местного защитного равновесия восходит к «принципу эрессии», сформулированному еще в начале XX века выдающимся врачом и протокибернетиком А.А. Богдановым [3]. Он полагал, что и сверхцентрализм, и анархия снижают резистентность сложных многоуровневых систем. В нашем понимании, нормергическое воспаление с его барьерной функцией, а также эустресс, сдерживающий действие провоспалительных биорегуляторов и оказывающий антигипоксическое действие, выступают в роли

механизмов, не допускающих конфликта местных и системных регуляторных программ. Структурная целостность и регуляторная функция СТ обеспечивают топически разнообразное и кибернетически непротиворечивое сосуществование системных (иммунонейроэндокринных) и местных (аутокоидных) форм регуляции, не позволяя им конфликтовать. Но это саногенное равновесие достаточно хрупко, а его нарушения, которые могут последовать при патологии как острой (травматическая болезнь, шок), так и хронической (диффузные болезни соединительной ткани), ведут к тяжелым эндокринно-метаболическим расстройствам [2]. Тяжелая сочетанная травма (ТСТ) - пример острого дисбаланса между местной и системной регуляцией. У 30 пациентов с ТСТ, либо острой кровопотерей (ОК) и группы здоровых доноров мы изучили в динамике на 1, 7 и 14 день болезни активность моноцитов (по лимфоцит-активирующему фактору - ЛАФ) и лимфоцитов (по реакции бласт-трансформации - РБТЛ), концентрации в крови аутокоидов: провоспалительного – фактора некроза опухолей (ФНО α), противовоспалительного – рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1ра), а также кортизола. Индуцированная пролиферативная активность лимфоцитов была снижена у больных ТСТ, в особенности, умерших на 1-й неделе. Уровень ФНО α при ТСТ повышен во все сроки наблюдений, а при ОК - лишь в 1-е сутки. РБТЛ выше при ОК, когда системный эффект провоспалительных аутокоидов выражен меньше, чем при ТСТ. Высокая вероятность неблагоприятного исхода была при низкой интенсивности индуцированной ИЛ-1 РБТЛ. В отличие от лимфоцитов, функциональная активность моноцитов была повышена у пациентов, умерших от ТСТ. Отсутствие достоверного увеличения индуцированного липополисахаридом (ЛПС) образования ЛАФ моноцитами при ТСТ говорило об истощении их функциональных резервов. Уровень ИЛ-1ра был повышен во всех группах пострадавших, но у выживших после ТСТ он был существенно выше, чем у скончавшихся, как и уровень кортизола в 1-е сутки болезни [4]. В ходе травматической болезни взаимодействие стресса, ответа острой фазы, воспаления и иммунного ответа оказывает решающее влияние на исход. Неблагоприятному исходу способствуют недостаточная активность стрессорных и избыточная – провоспалительных биорегуляторов в системном кровотоке.

Конфликт местных и системных регуляторных программ осложняет течение не только острых, но и хронических заболеваний. Известно избыточное системное действие ряда провоспалительных регуляторов при метаболическом синдроме [5]. В 2002 г. нами высказана и с тех пор развивается клиничко-

патофизиологическая гипотеза о закономерной трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода (юношеского ожирения с розовыми стриями, ГСПП) с возрастом в осложненный аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) ранний метаболический синдром [7]. Получены доказательства того, что марфаноидный фенотип и связанное с дисплазиями соединительной ткани хроническое нарушение её барьерной функции и саногенного равновесия между местной аутокоидной и системной гормональной регуляцией способствуют такому переходу.

Мы показали, что при ГСПП у лиц марфаноидного фенотипа имеет место хронический избыток некоторых цитокинов (лептина, трансформирующего фактора роста (ТФР) β_1 и β_2). Это нарушает системную чувствительность к инсулину и способствует развитию АИТ, в свою очередь, системный гиперкортицизм при ГСПП ведет к структурно-метаболической депривации соединительной ткани, что и приводит к образованию характерных для ГСПП стрий [7-8]. При АИТ и ГСПП мы обнаружили, в отличие от обычного ожирения, системный избыток нескольких провоспалительных цитокинов, повышение уровня реактанта острой фазы церулоплазмينا и тенденцию к дефициту противовоспалительного ИЛ-10 [9-10]. С возрастом у пациентов с ГСПП прослеживаются нарастающая гиперпролактинемия, гипотироз и увеличение титра анти tiroидных аутоантител, а также расширение спектра аутоаллергии за счет экстратироидных аутоантигенов. По нашему мнению, гипотироз способствует развитию анти tiroидной аутоаллергии и расширению спектра аутоиммунитета – в силу зависимости апоптоза, в том числе – аутореактивных лимфоидных клонов – от адекватного уровня тироидных гормонов [11-12]. Изучая взаимосвязь системных гормональных реакций и уровня анти tiroидного аутоиммунитета, мы разделили общую группу пациенток с АИТ и диагностически значимыми титрами анти tiroидных аутоантител на 2 подгруппы – с относительно низким (I) и относительно высоким (II) системным уровнем кортизола. Оказалось, что группа I характеризуется достоверно более высоким уровнем пролактина и большими титрами аутоантител к ТГ и ТПО, а группа II – более низким уровнем этих показателей [13]. Следовательно, кортизол препятствовал, а пролактин способствовал развитию анти tiroидной аутоаллергии при АИТ, поскольку первый служит иммуносупрессором, а второй – иммуностимулятором [14]. Исходя из этого, гиперпролактинемия при АИТ надо трактовать как ключевое иммунопатогенетическое звено, создающее в развитии болезни предпосылку к формированию порочного круга: АИТ – гипотироз – гиперпролактинемия – стимуляция

аутоиммунитета – отягощение и расширение спектра аутоаллергии. Нами получены сведения о том, что контрактура Дюпюитрена, патогенез которой связан с избытком ТФР α , представляет собой маркер формирующегося метаболического синдрома, актуальный, в особенности, для лиц марфаноидной конституции [15].

Присутствие конфликта местной и системной биорегуляции при многих, распространенных, острых и хронических заболеваниях, универсальная значимость этого звена в патогенезе различных нарушений, его тесная связь с дистрессом и дезинтеграцией мезенхимальных барьеров – позволяют утверждать, что такой конфликт защитных программ является типовым патоинформационным процессом. Очевидно, именно этот типовой процесс с возрастом закрепляет у лиц марфаноидного фенотипа развитие аутоаллергического поражения щитовидной железы и скорый переход от ГСПП к истинному метаболическому синдрому.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурилов Л. П. Естественная история болезни: Информационные аспекты проблемы повреждения клетки // Основы общей патологии / П/ред. А. Ш. Зайчика, Л. П. Чурилова. — СПб.: ЭлБи-СПб, Спецлит, 1999. — С. 21—22, 110—142.
2. Чурилов Л.П. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. — 2009. — Вып. 3. — С. 5—23.
3. Богданов А. А. Тектология: всеобщая организационная наука. В 2-х кн. — М.: Экономика, 1989. — 304 с.+ 352 с.
4. Чесноков О.Д., Шанин С.Н., Козинец И.А., Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А., Чурилов Л.П. и соавт. Активность функций иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере // Вестн. С.-Петерб. ун-та. — 2008. — Сер.11.—Вып. 4. — С. 142—152.
5. Vettor R., Milan G., Rossato M., Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Suppl. 2. — Pp. 3—10.
6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Агапов М.В., Кононова Ю.И., Муджикова О.М., Садов С.А., Сердюк И.Ю. и соавт. Клиническая патофизиология раннего метаболического синдрома: патогенетическая роль юношеского диспитуитаризма, дисплазий соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита// Патол. физиол. эксперим. терап. — 2011. - №2. — с. 3—14.
7. Калашникова А.В., Муджикова О.М., Нода М., Строев Ю.И., Сесь Т.П., Чурилов Л.П. Роль аутоакоидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестник СПбГУ.— 2009. — Сер. 11.— Вып. 4. — С. 5—16.
8. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Кожные стрии: новые представления о патогенезе и диагностической значимости старого симптома // Медицина XXI век. — 2008. — № 2 (11).— С.50—55.
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Ница Н.А., Пинигина Ю.И., Сердюк И.Ю. Иммунонейроэндокринные взаимодействия при тиреоидите Хасимото // Мат-лы III Междунар. симп. «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и при патологии», СПб. 7-10 июня 2011 г, СПб. : ИЭМРАМН, — 2011. — С. 129-130.
10. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Смирнов В.В., Муджикова О.М. и соавт. Аутоиммунный тиреоидит – актуальная проблема современной эндокринологии // Вестн. С.-Петерб. ун-та.— 2006.— Сер. 11.—Вып. 2.—С.3—25.
11. Churilov L.P., Stroeve Yu. I., Mudzhikova O.M. Ageing, thyroid and autoallergy: new insight into pathogenesis and treatment // Wien. Klin. Wochenschr. — 2009. — Bd. 121. — Hf.7—8. — S. 70—71.
12. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease // Pathophysiology. — 2008. — V. 15. — N 3. — P. 191—207.
13. Максимова А.В., Пинигина Ю.И., Строев Ю.И., Чжао Вэньлун, Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система // Актуальн. пробл. трансп. мед. (Одесса), 2011. — № 2(24). — С. 122-130.
14. Orbacha H.,Shoenfeld Y.Hyperprolactinemia and autoimmune diseases // Autoimmun. Rev. — 2007. — V.6. — I.8.— P.537—542.
15. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.И., Садов С.А. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома // Мед. академ. ж. — 2012. — Спец. вып. — С. 44 – 47.