

УДК 616.517:[57.012.2/3.047:578/579]

© Л. В. Куц, 2013.

ВПЛИВ ПОРУШЕНЬ СИМБІОТИЧНИХ ВІДНОСИН «МАКРО-МАКРООРГАНІЗМ» НА ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

Л. В. Куц*Медичний інститут Сумського державного університету, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2,
e-mail: kanc@sumdu.edu.ua*

THE INFLUENCE OF VIOLATIONS OF THE SYMBIOTIC RELATIONSHIP OF «MACRO-MICRO-ORGANISM» IN THE PATHOGENESIS OF PSORIATIC DISEASE

L. V. Kuts

SUMMARY

The article is devoted to the actual problem of modern dermatology – microbiota composition of intestinal in patients with psoriasis and elucidation violation of its impact on the clinical course of the disease. There were 520 supervised patients with normal (vulgar) in the progressive stage of psoriasis dermatitis, which displays answered and type of disease (HLA-associated) to 392 (75,4 %), type II (HLA-non associated) – in 128 (24,6 %). The study of the intestinal microbiota revealed violations of proportionality between normal flora and opportunistic microbiota – namely, the significant reduction in the total number of physiological microflora and increase the number of representatives conditionally pathogenic microbiota that may be affected by violations of the symbiotic relationship of the body «owner» (macroorganism) and microorganisms. This affects the development of disorders regulatory systems of patients and can be one of the factors of pathogenic changes in psoriatic disease.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СИМБИОТИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ «МАКРО-МИКРООРГАНИЗМ» НА ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л. В. Куц

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме современной дерматологии – изучению состава микробиоты кишечника у больных псориазом и выяснению влияния ее нарушения на клиническое течение заболевания. Под наблюдением находилось 520 больных обычным (вульгарным) псориазом в прогрессирующей стадии дерматоза, проявления которого соответствовали I типу течения заболевания (HLA-ассоциированному) у 392 (75,4 %), II типу (HLA-неассоциированному) – у 128 (24,6 %). Проведенное исследование состава микробиоты кишечника позволило выявить нарушения пропорционального соотношения между нормофлорой и условно патогенной микробиотой, а именно – достоверное снижение общего количества физиологической микрофлоры и повышение количества представителей условно патогенной микробиоты, что может зависеть от нарушений симбиотических отношений организма «хозяина» (макроорганизма) и микроорганизмов. Это влияет на развитие нарушений регуляторных систем организма больных и может быть одним из факторов патогенетических сдвигов при псориаической болезни.

Ключові слова: псоріаз, мікробіота кишечника, симбіотичні відносини.

Патогенез псоріатичної хвороби є складним і численні його аспекти залишаються бути недостатньо з'ясованими [7, 9, 10, 14]. Сучасні наукові положення у відношенні єдності регулюючих впливів «макро-систем» організму (нервової, ендокринної, імунної) на процеси, які відбуваються за фізіологічних умов і при порушенні гомеостазу, потребують ретельного вивчення у відношенні псоріазу [3, 12, 13]. В то й же час особливої уваги заслуговує і питання взаємовідносин організму «хазяїна» (зокрема – хворого на псоріаз) і «мікроорганізмів», які знаходяться з ним в «симбіотичних» (тобто, взаємовигідних) відносинах (зокрема – лакто- та біфідобактерій). Існуючі на сьогодні алгоритми лікування псоріазу, як традиційні, так і запропоновані відносно «нові» [4, 11, 13], не в змозі забезпечити бажаного терапевтич-

ного ефекту, що спонукає до проведення досліджень комплексу зрушень у взаємовідносинах регулюючих систем організму, у тому числі – з микробиотою кишечника. Цей напрямок досліджень у останні роки вважається одним із перспективних, і дана робота є фрагментом відповідної комплексної НДР (номер державної реєстрації – 0208U004249).

Мета роботи – вивчити у хворих на псоріаз склад микробиоти кишечника та з'ясувати її вплив на клінічний перебіг дерматозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 520 хворих на звичайний (вульгарний) псоріаз в прогресуючу стадію дерматозу, прояви якого відповідали I типу перебігу захворювання (HLA-асоційованому) у 392 (75,4 %), II типу (HLA-неасоційованому) – у 128

(24,6 %). Дані про спадкову залежність виявлено у 295 (75,3 %) з числа хворих із I типом перебігу дерматозу та у 40 (31,3 %) – з II типом.

Критеріями включення хворих в дослідження були: прогресуюча стадія звичайного псоріазу середньотяжкого ступеня перебігу. Критеріями виключення – попередня терапія системними кортикостероїдами, наявність декомпенсованої соматичної патології; онкологічні захворювання; інфекційно-запальні захворювання, перенесені напередодні (у останні 1–2 місяці). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб-добровольців, 10 – чоловіків та 10 – жінок у віці від 20 до 35 років, які протягом останніх 2 місяців не приймали медикаментозних засобів.

Дослідження складу мікробіоти кишечника проводили за методикою Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской «класичним» бактеріологічним аналізом, при проведенні якого звертається увага на ряд факторів: 1) рівень облигатної для даного

локусу мікробіоти; 2) рівень умовно патогенних ентеробактерій та грибів (титр висівання та відсоток від рівня всіх мікроорганізмів); 3) співвідношення між облигатною та факультативною мікробіотою; 4) наявність асоціацій умовно патогенних мікроорганізмів; 5) наявність гемолітичних, плазмокоагулюючих, лактозонегативних форм. Дослідження складу мікробіоти кишечника визначали за допомогою мікробіологічних досліджень шляхом посіву серійних розведень фекалій відповідно до методів лабораторної діагностики дисбактеріозу [1].

Обробка отриманих даних дослідження проводилась за допомогою сучасних статистичних методів аналізу з використанням пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані дослідження мікробіоти кишечника у хворих на псоріаз дозволили виявити достовірні зрушення в її складі – таблиця 1.

Таблиця 1

Показники мікробіоти кишечника у хворих на псоріаз

Контингент обстежених осіб	Групи та види мікроорганізмів (в Lg КУО/г; M ± m)					
	облігатні				факультативні/ транзиторні	
	біфідо-бактерії	лакто-бактерії	кишечні палички (ешеріхії)	ентерококи	умовно патогенні	гриби роду Candida
Здорові особи	10,14 ± 0,86	8,15 ± 0,84	7,23 ± 0,82	5,12 ± 0,75	1,16 ± 0,32	1,28 ± 0,29
Хворі на псоріаз (I тип)	7,04 ± 0,75	4,52 ± 0,48	6,88 ± 0,64	4,83 ± 0,52	3,25 ± 0,21	1,82 ± 0,58
Хворі на псоріаз (II тип)	8,45 ± 1,44	6,79 ± 0,83	7,01 ± 0,63	4,92 ± 0,61	2,01 ± 0,18	1,55 ± 0,83
p ₁	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05
p ₂	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
p ₃	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітка: p₁ – різниця показників у хворих з I типом перебігу псоріазу та здорових осіб; p₂ – різниця показників у хворих з II типом перебігу псоріазу та здорових осіб; p₃ – різниця показників у хворих з I та II типами перебігу псоріазу.

Згідно даних, наведених у таблиці 1, у хворих на псоріаз виявлені порушення пропорційного співвідношення між представниками умовно патогенної мікробіоти та «нормофлори», що може стати одним із патогенетичних чинників розвитку псоріазу, у зв'язку з «неспрацюванням» важливих функцій останньої.

1) основним механізмом пригнічення росту патогенної мікробіоти непатогенною є селективне зв'язування нею поверхневих рецепторів епітеліальних клітин;

2) резидентна мікробіота проявляє виразний антагонізм у відношенні до патогенної (особливо це стосується біфідобактерій та лактобацил);

3) антибактеріальний потенціал резидентної мікробіоти складається не тільки з секретії кислот, лізоциму, але й – спиртів, бактеріоцинів та інших речовин;

4) висока концентрація вищезазначених антибактеріальних речовин інгібує метаболізм та виділення токсинів патогенними видами мікробіоти;

5) важливе значення має також те, що нормальна мікробіота є неспецифічним постійним антигенним «подразником» імунної системи, викликаючи утворення антитіл в низьких титрах (переважно – IgA, що виділяються на поверхню слизових оболонок); IgA складають основу місцевої несприйнятливості до збудників, які можуть проникнути через стінку кишечника, і ці антитіла не дають можливості коменсалам проникати в глибокі тканини.

Нормальна мікробіота виконує надзвичайно велику роль і в метаболічних процесах організму та підтримці балансу відповідних для цього механізмів.

Отримані дані можуть також свідчити про надзвичайну важливість порушень взаємовідносин між організмом «хазяїна» та мікробіотою і в інших процесах забезпечення гомеостазу, так як остання приймає активну участь у т. з. «колективному» (разом із організмом «хазяїна») «імунітеті біоплівки» кишечника. Більш того, багато вчених використовують на сьогодні термін «парацитологія біоплівки», розглядаючи її як структуру подібну «тканинам» вищих організмів і, таким чином, ця «тканина» (а за окремими висловами – навіть «самостійний орган») підкоряється певним фізіологічним законам [6, 8].

З урахуванням того, що псоріаз відноситься до генетично детермінованих дерматозів, слід звернути особливу увагу на те, що специфічність мікробіоти кожної людини також залежить від певних спадкових чинників. Саме це може стати фактором, який пояснює як необхідність відповідного терапевтичного втручання, так і (нерідко) слабку ефективність стандартної методики призначення пробіотиків [5].

У таких випадках мікроби, які вирощені штучно і надходять до організму людини у вигляді біотехнологічних пробіотиків, безпосередньо до біоплівки кишечника входить не можуть (біологічна несумісність), але, в той же час, можуть впливати як «транзиторна» мікрофлора, яка зазвичай надходить до організму людини з їжею. Саме ця обставина спонукає дослідників до розробки все нових пробіотиків, але можливі й інші шляхи удосконалення лікування хворих при наявності у них пропорційних порушень між різними видами мікробіоти [2].

Симбіотичні відносини між «макроорганізмом» та «мікроорганізмами» у відношенні до функцій кишечної стінки спрямовані і на забезпечення двостороннього напрямку рідин, метаболітів та біологічно активних речовин «до макроорганізму» (всмоктування) і «від макроорганізму» (протилежний напрямок руху муцину). Для фізіологічного переварювання муцину на мономерні складові мікробіота організована в єдину генетичну систему у вигляді плазмід – кільцевих ДНК, які несуть поведінковий код для членів біоплівки (quorum sensing), що забезпечує для «мікроорганізмів» конкурентне виживання, а для «макроорганізму» – гомеостаз (залежну від мікроорганізмів функціональність органів).

Переважання серед інших представників мікробіоти кишечника біфідобактерій пояснюється тим, що цей рід мікроорганізмів є значно сильнішим за інші у відношенні продукції антибіотиків та вітамінів, до того ж він володіє потужним ферментативним апаратом [5, 8]. Саме біологічна близькість біфідобактерій до пристінкової мікробіоти кишечника (т. з. мембранної флори – «М-флори») дозволяє їй за допомогою глікокон'югованих рецепторів з'єднуватися з поверхневими структурами епітелію, посилювати вироблення слизу, ущільнювати цитоскелет епітеліоцитів. До числа таких структур відносяться і Toll-подібні рецептори (TLR – ідентифіковано 11 типів), які (як елементи вродженого імунного захисту кишечної епітелію) є трансмембранними молекулами, що зв'язують екстра- та внутрішньоклітинні структури. Одні із них знаходяться на апікальній мембрані і зв'язують антигени ще на поверхні клітини (TLR 1, 2, 6 – ліпопротеїни та ліпополісахариди грам-позитивних бактерій, ліпоейхонові кислоти, пептидоглікани; TLR 3 – вірусні РНК; TLR 4 – ліпополісахариди грам-негативних бактерій, термічних шоківих протеїнів, фібронектину). Розпізнавши та зв'язавши певні паттерни молекул антигенів кишечних бактерій на зовнішній стороні апікальної поверхні мембрани, на своїй внутрішній частині вони слугують рецепторами для певних цитокінів (зокрема – інтерлейкінів 1 та 14). На базолатеральній мембрані епітеліоцитів знаходяться TLR 5, які розпізнають флагеліни бактерій, що вже проникли в епітелій кишечника [6].

Таким чином, мікробіота необхідна «макроорганізму» і для стимуляції TLR-рецепторів ШКТ, а останні – забезпечують толерантність до «нормофлори» та інших видів індигенної флори, а також виконують інші важливі функції, у тому числі – індукцію антимікробних пептидів (дефенсинів та кателіцидинів). Дефенсини є катіонними пептидами і, з однієї сторони, контролюють процеси прикріплення та проникнення мікробів до епітеліоцитів кишечника, з іншої – регулюють хемотаксис дендритних та Т-клітин (а завдяки стимуляції продукції інтерлейкіну-8 – і хемотаксису нейтрофілів). Кателіцидини володіють бактерицидною дією.

«Синергізм» відносин між мікробіотою та макроорганізмом проявляється і в тому, що нормофлора має надзвичайно важливе значення для власне формування імунної системи кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue), а головною функцією GALT є формування імунологічної толерантності до неї. Одним із механізмів при цьому є супресія Th1 інтерлейкінами 4 та 10 та стимуляція Th3 з продукцією трансформуючого фактора росту-бета.

Слід також зазначити, що саме апікальна мембрана ентеро- та колоноцитів є зоною асиміляції

нутриєнтів [6], і тому зміни в цих ділянках (які можуть залежати як від «макроорганізму», так і «мікроорганізмів») впливають на функції кишечника, зокрема – функціонування важливих регуляторних механізмів життєдіяльності людини, і у разі їх порушень потребують відповідної корекції.

ВИСНОВКИ

У хворих на псоріаз виявлено достовірне зниження загальної кількості фізіологічної мікробіоти кишечника та підвищення кількості представників умовно патогенної, що може залежати від порушень симбіотичних відносин організму «хазяїна» (макроорганізму) та мікроорганізмів. Це суттєво впливає на розвиток розладів регуляторних систем організму хворих і може бути важливим чинником патогенетичних зрушень при псоріатичній хворобі. Перспективою подальших досліджень є розробка методів комплексної корекції змін симбіотичних макро-мікроорганізмних взаємин у хворих на псоріаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей: Методичні рекомендації / В. В. Бережний, Н. К. Уніч, І. Б. Орлюк, Л. В. Куріло [та ін.]. – Київ, 2000. – 35 с.
2. Богданов В. К. Мікробна флора кишечника та шкіри при псоріатичному захворюванні / В. К. Богданов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 1 (28). – С. 27-28.
3. Височанська Т. П. Особливості макро- та мікроелементного складу біологічних субстратів у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози (псоріаз, екзему) / Т. П. Височанська, О. І. Денисенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3. – С. 9-13.
4. Владимірова І. С. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза / И. С. Владимірова, К. Н. Монахов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 2. – С. 58-63.
5. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. – Київ-Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 656 с.
6. 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.
7. Каленська О. В. Псоріаз: етіологія, патогенез, клініко-морфологічна картина, принципи лікування / О. В. Каленська, Л. В. Каленська, О. Г. Курик // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3 (34). – С. 5-9.
8. Клінічна біохімія: підручник / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; ред. О. Я. Склярова. – К., 2006. – 432 с.
9. Притуло О. А. Терапія NB-UVB (311 нм) как современный патогенетически обоснованный метод коррекции системного воспаления у больных псориазом / О. А. Притуло, В. А. Бабанин // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 1 (44). – С. 19-24.
10. Степаненко В. І. Псоріаз / В. І. Степаненко, О. О. Сизон, М. М. Шупенько [та ін.] // Дерматологія, венерологія: підручник / ред. проф. В. І. Степаненка. – К. : КІМ, 2012. – С. 155-183.
11. Kunz M. Current treatment of psoriasis with biologics / M. Kunz // Current Drug Discovery Technologies. – 2009. – V. 6, № 4. – P. 231-240.
12. Nakajima H. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients / H. Nakajima, K. Nakajima, M. Tarutani [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2011. – V. 303. – P. 451-455.
13. Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? / L. Puig-Sanz // Acta. Derm. – 2007. – V. 98, N. 6. – P. 396-402.
14. Schafer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective / T. Schafer // Dermatology. – 2006. – V. 212, № 4. – P. 327-337.