

## Роль нарушений барьерной функции кишечника в патогенезе псориаза у детей

М. А. Стенина, В. И. Кулагин, Ж. В. Рудковская, Д. А. Воеводин, В. К. Мазо, И. В. Гмошинский, А. Г. Шекрота

РГМУ им. Н. И. Пирогова, Институт питания РАМН

*Исследовали барьерную функцию кишечника при псориазе у детей, измеряя количество яичного овальбумина (ОА), поступившего в кровь через 3 ч после приема сырых белков куриных яиц с пищей. На основании обследования 30 детей, страдающих вульгарным псориазом, констатировали зависимость от стадии заболевания увеличение проницаемости кишечника для гидрофильных макромолекул. Максимальный уровень "утечки" ОА из кишечника был ассоциирован со стадией появления на коже новых высыпаний. Снижению барьерной функции кишечника сопутствовала активация иммунной системы, проявляющаяся при исследовании крови увеличением количества DR-позитивных моноцитов и лимфоцитов. Восстановление барьерной функции кишечника при нормобарической гипокситерапии шло параллельно со снижением величины индекса Пазы, отражающего улучшение клинического состояния больных. У детей с псориазом обнаружены неспецифические сдвиги в составе кишечной микрофлоры и выявлены в крови пикорнавирусы, в норме обитающие в кишечнике. Совокупность полученных данных позволяет ставить вопрос о том, что состояние барьерной функции кишечника лимитирует поступление из просвета кишечника факторов, активирующих иммунную систему и индуцирующих развитие в коже хронической воспалительной реакции и гиперпролиферации кератиноцитов.*

Ключевые слова: псориаз у детей, кишечная флора

*Intestinal barrier function was studied in children with psoriasis by measuring the amount of egg albumin (EA) that entered the blood 3 hours after eating raw egg protein with food. Examination of 30 children with psoriasis vulgaris indicated a disease stage-dependent increase in the intestinal permeability for hydrophilic macromolecules. The maximum intestinal leakage of EA was associated with the appearance of new skin eruptions. Decreased intestinal barrier function was attended by the activation of the immune system, manifested by higher counts of DR-positive monocytes and lymphocytes when blood was tested. When normobaric hypoxic therapy was used, intestinal barrier function restored in parallel with a reduction in the Pasi index that reflects a clinical improvement in patients. Children with psoriasis were found to have nonspecific intestinal microflora changes and blood picornaviruses that generally habit in the intestine. The aggregate of the findings suggests that the intestinal barrier function limits the intestinal lumen delivery of agents that activate the immune system and induce the development of a chronic inflammatory responses and keranocytic hyperproliferation in the skin.*

Key words: childhood psoriasis, intestinal flora.

Появившиеся в последнее время публикации о роли суперантигенов в патогенезе различных дерматозов [11, 15] вновь привлекают внимание к проблеме взаимосвязи состояния кожи и кишечника. Суперантигены, и в частности токсины определенных штаммов стафилококков и стрептококков, обладают свойством неспецифически активировать иммунную систему. Высказана точка зрения, согласно которой хроническая воспалительная реакция в коже связана с действием цитокинов, выделяемых клетками, активированными суперантигенами, или с активацией аутоагрессивных клонов Т-клеток [11, 15, 18]. Выполнены работы по анализу колонизации

кожи токсигенными штаммами микроорганизмов, продуцентов суперантигенов [13]. Именно кишечник при нарушении его барьерной функции может становиться очагом мощного деструктивного токсико-инфекционного воздействия на макроорганизм, поставляющим в кровь и органы не только продуцирующие суперантигены бактерии, но и их токсины со свойствами суперантигенов, другие продукты жизнедеятельности кишечной микрофлоры, вирусы, пищевые макромолекулы и пр. [1]. Исследования барьерной функции кишечника у больных с воспалительными заболеваниями кожи в свете таких представлений намечают новый аспект проблемы их

патогенеза и лечения. Целью нашей работы стало изучение состояния барьерной функции кишечника при псориазе у детей, соответствия уровня проницаемости кишечника комплексу клинико-лабораторных проявлений псориаза и степени сопутствующей активации иммунной системы, количественного анализа сообщества микробов и вирусов, отделенных от макроорганизма лимфоэпителиальным барьером кишечной стенки.

## Материалы и методы

Мы обследовали 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 4 до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в детской инфекционной клинической больнице № 8 с диагнозом вульгарный псориаз. Большинство из них имели сопутствующие заболевания, среди которых преобладали поражения верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, бронхиты, отиты), желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты, панкреатиты, холециститы, дискинезии желчевыводящих путей). Клиническую тяжесть заболевания оценивали по величине индекса Пази. Часть детей прошли курс интервальной нормобарической гипокситерапии, состоящий из 15 сеансов дыхания гипоксической газовой смесью (12% кислорода) по 5–65-минутных циклов с 2-минутным интервалом между ними.

Барьерную функцию кишечника оценивали по "утечке" из кишечника в кровь белка пищи [2, 3]. Яичный овальбумин (ОА) определяли твердофазным двухвалентным иммуноферментным анализом в сыворотках крови детей, принявших за 3 ч до исследования от 1 до 3 белков сырых куриных яиц (1 белок на 30 кг массы тела).

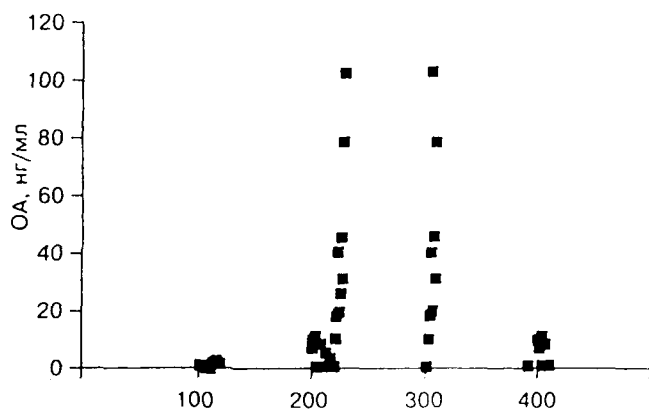
Активацию иммунной системы регистрировали по уровню циркулирующих в крови лимфоцитов и моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности активационные маркеры. Количество активированных клеток оценивали по данным проточной цитофлюорометрии клеток крови, окрашенных моноклональными антителами против DR-антигенов.

Комплекс методов лабораторного обследования больных включал бактериологический анализ фекалий и вирусологический анализ мочи на наличие в ней антигенов вирусов, обитающих в кишечнике (вирусы Коксаки, энтеровирусы, полиовирусы), а также ДНК-содержащих вирусов (кори, краснухи, герпеса).

## Результаты и обсуждение

### Барьерная функция кишечника при псориазе у детей

В группе, сформированной без учета стадии и тяжести заболевания (см. рисунок), количество сывороточного ОА до пищевой нагрузки колебалось от 0 до 3 нг/мл. У тех же самых детей через 3 ч после приема белков куриного яйца максимальный уровень ОА составлял уже 104 нг/мл. Согласно критерию знаков, увеличение содержания ОА в сыворотке по сравнению с его базальным уровнем было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Сравнение средних концентраций сывороточного ОА до и после нагрузки свидетельствует о достаточно сильной "утечке" гидрофильных макромолекул из кишечника детей, больных псориазом: во всей группе до нагрузки  $1,13 \pm 0,4$  нг/мл, через 3 ч после нагрузки  $15,5 \pm 9,4$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ); у больных (в прогрес-



Концентрация сывороточного ОА в общей группе больных до нагрузки (А), через 3 ч после нагрузки (В), у больных в прогрессирующей (С) и в стационарной (Д) стадиях заболевания через 3 ч после нагрузки.

По оси абсцисс — группы А, Б, В, Г; по оси ординат — ОА (нг/мл)

сирующей стадии) через 3 ч после нагрузки  $35,4 \pm 24$  нг/мл; у больных в стационарной стадии через 3 ч после нагрузки  $5,1 \pm 3,3^*$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

### Проницаемость кишечника и клинические характеристики псориаза

Анализ данных, представленных на рис. 1 и приводит к выводу о том, что прогрессирование псориаза ассоциировано с высоким уровнем "утечки" ОА из кишечника. Данный вывод подтверждает и результат корреляционного анализа, показавшего, что количество ОА достоверно снижается по мере перехода процесса на коже из первой (прогрессирующей) во вторую (стационарную) и третью (ремиссия) стадии болезни ( $r = 0,7$ ,  $p \leq 0,0002$ ). В общей группе, сформированной без учета стадии заболевания, не выявлено зависимости количества ОА от длительности заболевания. Эта зависимость обнаружена у больных в прогрессирующей стадии ( $r = 0,83$ ,  $p \leq 0,02$ ). Согласно подобранной для нее регрессионной модели, "утечка" ОА резко возрастает в период от 1 нед до 4 мес после манифестации псориаза. Дальнейшее увеличение длительности псориаза не сопровождается заметным нарастанием количества ОА.

Не обнаружено достоверной корреляции клинической тяжести процесса, оцененной величиной индекса Пази, с уровнем "утечки" ОА из кишечника. К подобному выводу пришли и другие авторы, использовавшие сахара в качестве маркеров проницаемости кишечника при псориазе и экземе [10]. Мы полагаем, что отмеченное у части детей сочетание высоких значений ОА (более 20 нг/мл) с низким значением индекса Пази (менее 10) обусловлено опережающим проявлением лабораторных сдвигов по сравнению с динамикой формирования кожного поражения. С другой стороны, высокие значения индекса Пази (более 20), свидетельствующие о распространенном характере кожного поражения, сочетались с очень низким уровнем ОА у детей, обследованных на 1-й неделе стационарной стадии.

## Уровень ОА как лабораторный маркер эффективности терапии

В группе больных рецидивирующим псориазом средней тяжести и длительностью от 4 мес до 2 лет мы сопоставили состояние барьерной функции кишечника и эффект интервальной нормобарической гипокситерапии. На 3-й неделе лечения у всех детей было достигнуто значительное клиническое улучшение (снижение эритемы, инфильтрации, шелушения). Это нашло отражение в достоверном снижении средней величины индекса Пази с  $11,0 \pm 4,8$  до  $4,5 \pm 3$  единиц ( $p \leq 0,03$ ). Судя по уровню ОА, в эти сроки полной нормализации барьерной функции кишечника не удалось достигнуть ни у одного из детей, отреагировавших на лечение снижением концентрации ОА. Однако клинический эффект нормобарической гипокситерапии, оцененный у каждого ребенка как отношение исходной величины индекса Пази к его величине через 3 нед, достоверно увеличивался при увеличении коэффициента, вычисленного как отношение исходного уровня ОА к его последующему уровню ( $r = 0,7$ ,  $p \leq 0,05$ ), т. е. степень регрессии процесса на коже была тем выше, чем сильнее снижалась в процессе лечения "утечка" ОА.

### Барьерная функция кишечника и активация иммунной системы

Циркулирующий пул DR-позитивных моноцитов в прогрессирующей стадии составил  $67 \pm 17,3\%$ , в стационарной —  $39 \pm 9,9\%$  ( $p \leq 0,05$ ); циркулирующий пул DR-позитивных лимфоцитов в прогрессирующей стадии —  $15,4 \pm 3,0$ , в стационарной —  $10,9 \pm 1,5\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

Эти данные подтверждают известные сведения о циркуляции в крови при псориазе активированных клеток иммунной системы [7—9] и констатируют различие прогрессирующей и стационарной стадий псориаза по уровню активированных лимфоцитов и моноцитов.

### Микробиологический и вирусологический анализ фекалий и мочи

Стандартный микробиологический анализ фекалий обнаружил комплекс неспецифических сдвигов, отражающих формирование дисбактериоза кишечника: дефицит лактобактерий у 71% детей (от полного их отсутствия до уровня  $10^7$  КОЕ/г), увеличение малонамативных и цитратопозитивных энтеробактерий до уровня  $10^4$  КОЕ/г и более у 88 и 75% детей. Частота обнаружения грибов рода *Candida* в количестве, превышающем  $10^3$  КОЕ/г, составила 65%.

Вирусологическое исследование мочи выявило наличие в ней антигенов энтеровирусов и некоторых ДНК-содержащих вирусов. Обитающие в кишечнике вирусы Коксаки А и В обнаружены у 100% больных.

Констатация того факта, что кишечник детей с псориазом проницаем для гидрофильных макромолекул, — первый важный итог нашего исследования. У большей части детей уровень "утечки" ОА

достигал 20 нг/мл, а у некоторых из них этот показатель превышал базальный уровень 3 нг/мл более чем в 30 раз. Показатель "утечки" ОА не коррелировал с величиной индекса Пази, но появление новых высыпаний (прогрессирование болезни) происходило преимущественно на фоне резких нарушений барьерной функции кишечника. От стадии заболевания зависела и величина циркулирующего пула активированных клеток (в первую очередь активированных моноцитов). В прогрессирующей стадии DR<sup>+</sup>-моноциты составляли в среднем больше половины всех находящихся в циркуляции моноцитов по сравнению с 39% в стационарной стадии. Таким образом можно сделать второе важное обобщение фактического материала: высокой степени проницаемости кишечника для макромолекул при прогрессировании заболевания сопутствует и более выраженная, нежели в стационарную стадию, активация иммунной системы.

Нарушение барьерной функции кишечника сопровождаются как минимум два основных процесса: а) транслокация в органы живых бактерий [5] и вирусов; б) поступление в кровь и органы продуктов жизнедеятельности микробиоценоза, образующихся в самом кишечнике. Т. е. в контексте установленного факта резкого увеличения проницаемости кишечника в стадию прогрессирования псориаза закономерным является вопрос о роли дисбактериоза кишечника как источника потенциально вредных для кожи факторов: микробов и их токсинов-суперантигенов, вирусов, способных стимулировать пролиферацию кератиноцитов, и пр. При стандартном микробиологическом анализе микрофлоры толстой кишки мы не обнаружили признаков массивной колонизации кишечника стафилококками и стрептококками. Уровень колонизации кишечника грибами рода *Candida* был ниже, чем приведенный в работе U. Soyuer и соавт., обследовавших взрослых пациентов [16]. Комплекс минорных сдвигов в составе микрофлоры в сочетании с вирусологическими данными о присутствии в кровотоке вирусов, в норме обитающих в кишечнике, диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Литература по проблеме псориаза содержит множество конкретных подтверждений о связи между состоянием кожи и желудочно-кишечного тракта [6, 12, 14]. Для практикующих врачей это утверждение выглядит в значительной степени банальным, хотя с тех пор оно за отдельными исключениями [4] не трансформировалось в какие-либо концепции патогенеза и лечения этого широко распространенного как среди взрослых, так и среди детей заболевания. Полученные нами данные фокусируют внимание дерматологов на тесной связи проницаемости кишечника с проблемой патогенеза псориаза у детей.

Токсины-суперантигены рассматривают в дерматологии как первых претендентов на роль факторов, запускающих процесс повреждения кожи путем неспецифической активации иммунной системы [11, 15]. По сравнению с ними другие продукты жизнедеятельности кишечного микробиоценоза остаются обойденными вниманием дерматологов. Так, практически нет сведений о роли в па-

тогенезе и поддержании заболеваний кожи эндоксинов, хотя эти соединения способствуют, по данным экспериментальных работ, формированию тканевой гипоксии [17], на фоне которой нарушается барьерная функция кишечника. Мы оценили клинико-лабораторный эффект терапии, направленной на адаптацию организма ребенка к гипоксии. Обнаружен параллелизм между восстановлением барьерной функции кишечника и клиническим эффектом лечения. Т. е. полученные данные намечают новое направление терапии псориаза у детей, связанное с восстановлением барьерной функции кишечника.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воеводин Д. А., Розанова Г. Н., Стеница М. А., Чередеев А. Н. // Журн. микробиол. — 2001. — № 6. — С. 88—93.
2. Гмошинский И. В. Проницаемость кишечного барьера для макромолекул при некоторых патологических состояниях и воздействии различных алиментарных факторов (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. д-ра биол. наук. — М., 1997.
3. Низов А. А., Гмошинский И. В., Луняков А. С. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — № 5. — С. 26—29.
4. Pedano Дж. Лечение псориаза — естественный путь: Пер с англ. — М., 2001.
5. Berg R. D. // Curr. Stud. Hematol. Blood Transfus. — 1992. — Vol. 59. — P. 44—65.
6. Brophy S., Pavy S., Lewis P. et al. // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 8, N 12. — P. 2667—2673.
7. De Pita O., Ruffelli M., Cadoni S. et al. // J. Dermatol. Sci. — 1996. — Vol. 13, N 2. — P. 118—124.
8. Economidou J., Barkis J., Demetriou Z. et al. // Dermatology — 1999. — Vol. 199, N 2. — P. 144—148.
9. Ferenczi K., Burack L., Pope M. et al. // J. Autoimmun. — 2000. — Vol. 14, N 1. — P. 63—78.
10. Hamilton I., Fairris G. M., Rothwell J. et al. // Quart. J. Med. — 1985. — Vol. 56, N 221. — P. 559—567.
11. Jappe U. // Acta Derm-Venereol. (Stock.). — 2000. — Vol. 80, N 5. — P. 321—328.
12. Michaelsson G., Kraaz W., Hagforsen E. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 77, N 5. — P. 343—346.
13. Sayama K., Midorikawa K., Hanakawa Y. et al. // Dermatology — 1998. — Vol. 196, N 2. — P. 194—198.
14. Scarpa R., Manguso F., D'Arienzo A. et al. // J Rheumatol. — 2000. — Vol. 27, N 5. — P. 1241—1246.
15. Skov L., Baadsgaard O. // Clin. Exp. Dermatol. — 2000. — Vol. 25, N 1. — P. 57—61.
16. Soyuer U., Kilic H., Alpan O. // Cent. Afr. J. Med. — 1990. — Vol. 36, N 8. — P. 190—192.
17. Trumbeckaite S., Opalka J. R., Neuhof C. et al. // Eur. J. Biochem. — 2001. — N 5. — P. 1422—1427.
18. Valdimarsson H., Sigmundsdottir H., Jonsdottir I. // Clin. Exp Immunol. — 1997. — Vol. 107, Suppl. 1. — P. 21—24.