

## **Роль нейро-иммунных взаимодействий в патогенезе экземы**

*БелМАПО, кафедра дерматовенерологии*

Данная статья является обзорной. В ней использовано 28 литературных источников. Особое внимание уделено нейро-иммунным взаимодействиям в патогенезе дерматозов. На основании проработанных литературных источников сделаны выводы о роли биогенных аминов в патогенезе кожных заболеваний; рассмотрены современные взгляды на их синтез, метаболизм и взаимодействие с рецепторами клеток.

**Ключевые слова:** экзема, катехоламины, норадреналин, адреналин.

Термин экзема широко распространен. В переводе с греческого языка *εσσειο* означает вспыхивать, вскипать [9,17]. Данный термин использовался еще с 543 года греческим врачом Аэцием из Амиды и употреблялся для обозначения эритемы, рожи, крапивницы и других остро возникающих заболеваний кожи. Со временем это понятие изменялось и непрерывно совершенствовалось. В начале 19 века экзема была выделена, как самостоятельное заболевание. Но и в настоящий момент за рубежом термин экзема применяют как синоним термина дерматит [20]. Мы же рассматриваем ее, как самостоятельную нозологию [17].

Экзема - часто встречающееся, склонное к хроническому рецидивирующему течению заболевание кожи, возникающее в любом возрасте и представленное полиморфизмом высыпаний [1,4,8,12,22,24]. В структуре дерматологической заболеваемости по данным различных авторов на долю экземы приходится от 15 до 40% [1,4,8,18,22]. Чаще болеют лица в возрасте от 20 до 50 лет [17].

Экзема формируется в результате воздействия сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов. Она характеризуется поливалентной сенсibilизацией, в развитии которой играют роль как экзогенные, так и эндогенные факторы [9,10,12]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению механизмов возникновения экземы, ее патогенез до конца еще не изучен. В развитии экземы играют роль нейроэндокринные, метаболические, иммунные, инфекционно-аллергические, вегето-сосудистые и наследственные факторы [1,8,10,18,19,22]. Патогенез экземы привлекал внимание многих исследователей. Они выдвигали различные теории ее происхождения и связывали возникновение экземы с преобладающими нарушениями в той или иной системе организма. На данном этапе исследователи пришли к выводу, что необходим комплексный подход к изучению патогенеза экземы.

В последние годы одним из главных направлений изучения патогенеза кожных болезней стало исследование психо-нейро-иммунных взаимодействий. При заболеваниях кожи изменяется функциональная активность самых разных веществ, причем не только в центральной нервной системе, но и в периферических органах и тканях.

Кожа является огромным органом тела человека и функционирует как метаболически активный биологический барьер, отделяющий внутреннюю среду организма от внешней. Она способна отвечать как на эндогенные, так и на экзогенные стимулы, и в то же самое время может отображать состояние внутренних органов человека. Кожа

функционально и структурно различается в зависимости от анатомического расположения и внешних воздействий на нее. Она постоянно подвергается воздействию солнечного и теплового излучения, изменению влажности, воздействию различных механических, химических и биологических факторов [25,27]. Поэтому поддержание структурной целостности кожи является очень важным. Оно должно обеспечиваться быстрым восстановлением барьерных свойств эпидермиса, в случае их нарушения. Барьерные свойства могут быть обеспечены путем взаимодействия нервной, иммунной, эндокринной систем и кожи [26]. В некоторой степени, защитные механизмы могут быть представлены иммунной системой кожи, которая активируется при повреждении. Также можно отметить роль пигментной системы, которая активируется под действием солнечного излучения. Однако главным компонентом в этом механизме является местная нейроэндокринная система [26].

Кожа может принимать активное участие в реакции организма на стресс [7]. Еще Г. Селье в своем учении подчеркивал роль готовности организма к внешним воздействиям. Причем он отмечал, что организм способен реагировать не только на реальные воздействия, но и на угрозу воздействия. Это крайне важно учитывать при оценке патогенеза хронических дерматозов. По многочисленным наблюдениям, боязнь и ожидание обострения заболевания являются одним из главных факторов, которые могут его спровоцировать. Состояние тревоги связано с патологической инертностью тех или иных функциональных образований в центральной нервной системе, а также с изменением активности ряда веществ - нейромедиаторов [15]. Взаимодействие между периферической нервной системой и иммунной системой осуществляется посредством различных типов кожных нервных волокон, которые высвобождают нейромедиаторы (адреналин, норадреналин, серотонин и т.д.) и активируют специфические рецепторы клеток-мишеней в коже, таких как кератиноциты, мастоциты, клетки Лангерганса, фибробласты и др. Адренергические рецепторы найдены почти во всех периферических тканях и во многих популяциях нейронов в центральной нервной системе [14]. Из адренорецепторов на эпидермальных кератиноцитах и эпителиоцитах эккринных желез расположены преимущественно  $\beta_2$ -рецепторы, выявлены также  $\alpha_1$ -рецепторы.  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы присутствуют в кровеносных сосудах кожи.  $\beta$ -адренорецепторы присутствуют также на адипоцитах. Доказано присутствие рецепторов к норадреналину на иммунных клетках, что обеспечивает тесное взаимодействие нервной и иммунной системы [16]. Взаимодействия нейромедиаторов и рецепторов клеток-мишеней влияют на различные физиологические и патофизиологические процессы, включая клеточное развитие, рост, дифференцировку и т.д. [15,23,27]. Стимулировать пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов могут такие вещества, как норадреналин, ацетилхолин, серотонин, вещество Р и др. Большинство из этих веществ способны воздействовать на иммунные функции кожи [15,27]. Кожу иннервируют немиелинизированные и миелинизированные нервные волокна из дорзальных корешковых ганглиев. Оба типа волокон отвечают на ряд стимулов, таких как физические, химические, биологические. В дополнение к экзогенным факторам на высвобождение нейропептидов могут влиять эндогенные факторы, такие как изменение рН внутренней среды, гормоны, цитокины, протеиназы, кинины и, возможно, другие факторы, высвобождающиеся различными клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. Последние данные свидетельствуют, что классические нейромедиаторы могут также производиться ненейрональными клетками различных

тканей, включая кожу [15,25,27]. Это позволяет считать кожу органом, влияющим на нейроэндокринную регуляцию функций организма. В коже нейромедиаторы могут синтезироваться такими клетками, как кератиноциты. Продукция катехоламинов имеет место и в клетках меланомы. Это подтверждает, что они могут продуцироваться и в нормальных меланоцитах [16].

Катехоламины могут быть инактивированы непосредственно в эпидермисе ферментом моноаминоксидазой (МАО) и катехол-о-метилтрансферазой. L-тирозин, предшественник обоих катехоламинов и меланина, также синтезируется в кератиноцитах и меланоцитах из L-фенилаланина с помощью фенилаланин-гидроксилазы. Лимфоциты могут быть дополнительным источником катехоламинов [11,13,16,27].

По современным представлениям особую роль в развитии кожных заболеваний играет вегетативная нервная система [6,9,10,15]. Кроме того, вегетативная нервная система тесно взаимодействует с иммунной. Она регулирует циркуляцию и пролиферацию лимфоцитов, а также выработку ими цитокинов и других биологически активных веществ посредством взаимодействия норадреналина с рецепторами на иммунных клетках. Эндогенные катехоламины способны ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов и стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов, подавлять Th1-ответ и клеточный иммунитет, вызывать переключение на Th2-ответ и стимулировать гуморальный иммунитет. Катехоламины опосредованно через  $\beta$ -адренорецепторы способны ингибировать продукцию главного провоспалительного цитокина, ИЛ-12 [28]. Провоспалительный эффект в коже может вызывать норадреналин путем активации  $\alpha$ -адренорецепторов.

Катехоламины реализуют энергетический потенциал организма. Если энергетические резервы организма истощены, то выброс катехоламинов приводит к еще большему истощению и даже к гибели.

Катехоламины, являющиеся одновременно гормонами мозгового слоя надпочечников и медиаторами нервной системы, принимают большое участие в обеспечении гомеостаза и приспособительных реакций организма в ответ на воздействие экзо- и эндогенных патогенных влияний. Изучению роли катехоламинов в механизме развития различных патологических состояний посвящены многие исследования. Наиболее полно катехоламины изучены при заболеваниях нервной системы и психических расстройствах, сердечнососудистой патологии и некоторых других заболеваниях [21]. Из дерматологической патологии изучение катехоламинов велось при таких дерматозах как нейродермит, крапивница, витилиго, экзема и псориаз [3,21].

Основные виды катехоламинов в организме представлены тремя соединениями: адреналином, норадреналином и дофамином [2,11,16]. Изучению их роли в развитии воспалительно-аллергических реакций кожи при экземе посвящены многочисленные работы прошлого столетия. Содержание катехоламинов определяли в суточной моче и электрофоретических диализатах кожи, но были получены неоднозначные результаты. Большинство авторов описали повышение уровня катехоламинов, выделяющихся с мочой при экземе, причем было отмечено, что увеличение показателей зависит от формы экземы, тяжести течения, силы зуда. Были получены выводы, что у больных экземой катехоламины выполняют роль защитных факторов, противодействующих развитию островоспалительных явлений в коже [3,21].

После поступления в кровь катехоламины непрочно связываются с циркулирующими

белками плазмы. Длительность действия циркулирующих катехоламинов относительно небольшая - они захватываются симпатическими нервными окончаниями и ферментативно преобразуются в неактивные формы, метаболизируются печенью, экскретируются почками с мочой.

По химическим свойствам катехоламины и их метаболиты являются полярными соединениями, хорошо растворимы в воде, относительно стабильны в слабокислых и нестабильны в щелочных растворах. Анализ метаболитов имеет преимущества перед анализом катехоламинов, так как концентрация метаболитов в десятки раз превышает концентрацию катехоламинов [5].

Количество адреналина, норадреналина, дофамина и их метаболитов, выделяющихся с мочой (если функция почек не нарушена), отражает активность симпатoadренальной системы организма. Поскольку при некоторых заболеваниях катехоламины и их метаболиты экскретируются с мочой в повышенных количествах, этот показатель применяют в диагностических целях. В случае выявления повышенной экскреции катехоламинов соотношение выделяющихся фракций (адреналина, норадреналина и дофамина) дает дополнительную диагностическую информацию.

Неадекватные гиперкатехоламинемия или гипокатехоламинемия, обусловленные нарушением синтеза, секреции, инактивации или выведения катехоламинов, а также изменение чувствительности адренорецепторов тканей к отдельным катехоламинам ведут к нарушению регуляции функций органов и систем, развитию патологических реакций и заболеваний.

Катехоламинам придается большое значение в развитии и течении аллергических реакций. Установлено их значительное изменение содержания в крови, моче и тканях в процессе сенсибилизации организма.

Из выше описанного можно сделать выводы, что дальнейшее изучение обмена катехоламинов и их метаболитов и понимание механизмов его регуляции у больных кожными заболеваниями приведет к разработке новых подходов в лечении экземы.

### **Литература**

1. Барабанов, А. Л. Некоторые вопросы патогенеза экземы / А. Л. Барабанов, В. Г. Панкратов // Медицинская панорама. 2004. № 6. С. 5-8.
2. Гормоны, опиоидные пептиды и тканевые физиологически активные вещества: методическое пособие / Ю. В. Готовский [и др.]. М.: ИМЕДИС, 2002. 96 с.
3. Гребенников, В. А. Дерматозы и физиологически активные вещества: патогенез, лечение / В. А. Гребенников, К. К. Борисенко. Издательство Ростовского университета, 1987. 157 с.
4. Дерматовенерология: клинические рекомендации / под ред. А. Л. Кубановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.
5. Дутов, А. А. ВЭЖХ-анализ метаболитов катехоламинов и серотонина в моче для рутинной лабораторной практики / А. А. Дутов // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 2. С. 18-21.
6. Елькин, В. Д. Влияние активного двигательного режима на вегетативные функции у больных хроническими дерматозами / В. Д. Елькин // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. № 3. С. 34-38.
7. Иванов, О. Л. Проблемы психодерматологии в трудах представителей Рахмановской школы / О. Л. Иванов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 4. С. 7-10.
8. Каруна, Б. И. Экзема / Б. И. Каруна. Киев: Здоровья, 1989. 176 с.

9. Кожные и венерические болезни: справочник семейного врача / К. Н. Монахов [и др.]. СПб.: Издательство - «ДИЛЯ», 2005. 160 с.
10. Кожные и венерические болезни: учебник / под ред. О. Л. Иванова. М.: Шико, 2006. 480 с.
11. Крылин, В. В. Катехоламины: биосинтез: лекция / В. В. Крылин // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 3. С. 21-37.
12. Маркова, О. Н. Микробная экзема: клиника, патогенез и принципы лечения / О.Н. Маркова // Военно-медицинский журнал. 2007. № 7. С. 23-25.
13. Матлина, Э. Ш. Клиническая биохимия катехоламинов / Э.Ш. Матлина, В. В. Меньшиков. М.: Медицина, 1967. 304 с.
14. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике: перевод с англ. / под ред. Б. Д. Вайнтрауба. М.: Медицина, 2003. 496 с.
15. Павлова, О. В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа / О. В. Павлова. Москва: Издательство ЛКИ, 2007. 56 с.
16. Пальцев, М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. М.: Медицина, 2006. 384 с.
17. Потеекаев, Н. С. Экзема: аспекты истории и современные представления / Н. С. Потеекаев // Клиническая дерматология и венерология. 2006. № 4. С. 102-107.
18. Родина, Ю. А. Иммунокорректирующая терапия идиопатической экземы / Ю. А. Родина, Ю. С. Бутов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 3. С. 32-34.
19. Соколова, Т. В. Особенности течения и ведения больных микробной экземой, осложненной кандидозом / Т. В. Соколова, С. А. Григорян, М. А. Мокроносова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 1. С. 13-20.
20. Холден, К. Экзема и контактный дерматит: карманный справочник / К. Холден, Л. Остлер. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 112 с.
21. Щуцкий, И. В. Патогенез и лечение экземы / И. В. Щуцкий. Киев: Здоров'я, 1974. 167 с.
22. Юсупова, Л. А. Лечение больных экземой / Л. А. Юсупова, Р. Х. Хафизьянова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 20-23.
23. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells / K. Seiffert [et al.] // Journal of Immunology. 2002. Vol. 168. P. 6128-6135.
24. Management of chronic hand eczema / T.L. Diepgen [et al.] // Contact Dermatitis. 2007. Vol. 57. P. 203-210.
25. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation / M. Steinhoff [et al.] // Arch. Dermatol. 2003. Vol. 139. P. 1479-1488.
26. O'Sullivan, R.L. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin / R.L. O'Sullivan, G. Lipper, E.A. Lerner // Arch Dermatol. 1998. Vol. 134. P. 1431-1435.
27. Slominski, A. Neuroendocrinology of the skin / A. Slominski, J. Wortsman // Endocrine Reviews. 2000. Vol. 21. № 5. P. 457-487.
28. The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I.J. Elenkov [et al.] // Pharm. Rev. 2000. Vol. 52. № 4. P. 203-210.