

У.В. Федорова, О.О. Сизон

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Імунопатогенез псоріазу, поєднаного з герпесвірусною інфекцією I та II типу

Мета роботи — проаналізувати особливості імунологічної відповіді при ізольованій герпесвірусній інфекції та її поєднанні з псоріатичним процесом.

Матеріали та методи. На підставі аналізу літературних джерел та власних спостережень (клінічних, лабораторних) систематизовано і описано деякі імунопатогенетичні особливості розвитку псоріазу в поєднанні із герпесвірусом I та II типу.

Результати та обговорення. Псоріаз часто поєднується із герпесвірусом I та II типу, що й визначає тяжкість, частоту рецидивів та перебіг цього дерматозу. Взаємодія компонентів природженої імунної відповіді, клітинної і гуморальної ланок імунної системи здійснюється за допомогою цитокинової мережі. У зв'язку з цим у статті розглянуто особливості цитокинової відповіді в разі ізольованої інфекції вірусу простого герпесу та за його поєднання з псоріатичним процесом.

Описано нові біомаркери — систему малих рибонуклеїнових кислот мікроRNA і визначено їхню роль та взаємозв'язок у регуляції активності природженого і набутого імунітету у хворих з герпесвірусною інфекцією при псоріазі. Основою для використання мікроRNA як біомаркера активності процесів є їхня стійкість до розщеплення нуклеазами, завдяки чому вони зберігаються в кровообігу і піддаються кількісному визначенню. Епігенетична система мікроRNA може регулювати активність імунної відповіді і виразно змінюватися на початкових етапах формування автоімунних захворювань, зокрема псоріазу, окрім того, може впливати на активізацію рецидивування герпесвірусної інфекції I і II типу.

Висновки. Імунопатогенетичні аспекти псоріазу різнобічні. Не з'ясовано впливу алейного поліморфізму LMP2 (lysosomal membrane protein) на ефективність фагоцитозу у хворих на псоріаз на тлі активності герпесвірусної інфекції I і II типу та участі регуляторних Т-лімфоцитів у розвитку автоімунного процесу, протівірусного захисту. Окрім того, є потреба в оцінці імунорегуляторної дії системи miR146a, 155 на формування імунної відповіді у таких хворих. Бракує структурованого комплексно-диференційованого підходу до терапевтичної тактики. Це ілюструє доцільність подальшого вивчення імунопатогенетичних механізмів псоріазу з метою визначення ланок, які підлягають корекції, та патогенетичної ролі імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі.

Ключові слова

Псоріаз, вірус простого герпесу I і II типу, клініка, імунопатогенез.

Псоріаз є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі, від якого потерпає 2–3 % дорослого населення та 0,5–1 % дітей [1, 3, 6, 12]. У зв'язку з омолодженням дерматозу, різноманітністю клінічних виявів та епігенетичних чинників існує багато теорій виникнення цього захворювання, а саме: генетична, паразитарна, інфекційна, вірусна, ендокринна, обмінна, автоімунна та ін. [2, 3, 6, 10]. Проте нині встановлено, що псоріатичний процес формується як системне захворювання, де процеси запалення і порушення загального метаболізму поєднують-

ся зі специфічними змінами внутрішньотканинної регуляції, диференціювання та апоптозу клітин ураженої шкіри [4, 5, 7].

Останні дослідження засвідчили, що псоріаз часто поєднується із герпесвірусом I та II типу [30]. Взаємодія компонентів природженої імунної відповіді, клітинної і гуморальної ланок імунної системи здійснюється за допомогою цитокинової мережі.

Мета роботи — проаналізувати особливості імунологічної відповіді в разі ізольованої герпесвірусної інфекції та в поєднанні зі псоріатичним процесом.

Матеріали та методи

На підставі аналізу вітчизняних й іноземних літературних джерел та власних спостережень (клінічних, лабораторних) систематизовано і описано деякі імунопатогенетичні особливості розвитку псоріазу у поєднанні із герпесвірусом I та II типу.

Результати та обговорення

Базовими патогенетичними чинниками дерматозу є імунні порушення [4, 5, 7, 9, 12]. Шкіра частіше за інші органи і системи зазнає впливу чинників зовнішнього середовища, захист від яких відбувається завдяки її фізико-хімічним властивостям та потужному арсеналу імунокомпетентних клітин, які міцно зв'язані з центральною імунною системою. Шкіра є імунним органом, що виявляється здатністю до ізоляції, фагоцитозу, презентації антигенів, участі в розвитку як локальних, так і загальних системних імунних реакцій [14, 15].

Структурною одиницею епідермісу є кератиноцит, основна функція якого — утворення кератину. Окрім цього, багатьма авторами доведено і здатність кератиноциту до фагоцитозу завдяки наявності в його цитоплазмі лізосом, яких найбільше в шипуватому і зернистому шарах епідермісу [1, 4, 5, 7]. Під час відповіді на фактор агресії кератиноцити експресують інтерлейкіни (ІЛ)-1, -2, -3, -6, -7, -8, -15, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерферон (ІФ) альфа і бета, макрофагальний і гранулоцитарний колонієстимулювальний фактори, хемокіни [7]. Одночасно відбувається активізація клітин Лангерганса (які також виробляють цитокіни), Т-клітин шкіри, що здатні захоплювати антигени і презентувати їх Т-хелперам. При цьому в шкіру мігрують як Th1, так і Th2-лімфоцити, що беруть участь в імунному нагляді шляхом активізації імунних реакцій за допомогою продукції цитокінів [20]. На всіх Т-лімфоцитах, які потрапляють у шкіру, під дією суперантигенів експресується шкірний лімфоцитарний антиген. При цьому особливу роль у перебігу різних стадій псоріазу відіграють Т-регуляторні популяції лімфоцитів [26, 29]. Домінують Т-регуляторні хелпери третього типу, які мають маркери диференціації — CD4⁺25⁺. Важливу роль у розвитку аутоімунної відповіді відіграє й Т-регуляторна субпопуляція лімфоцитів (T-reg), які продукують трансформівний фактор росту бета (TGF- β) і мають маркери диференціації — CD4⁺25FoxP3⁺ або CD4⁺CD25^{br}CD127^{neg} [29].

Джерелами ІЛ-1 є макрофаги, моноцити, нейтрофіли, клітини ендотелію, кератиноцити, фібробласти та ін. ІЛ-1 належить до багато-

функціональних цитокінів із широким спектром дії, який ініціює та регулює запальні, імунні процеси, активізує нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6, ФНП- α), молекул адгезії (Е-селектину), простагландинів [21, 35, 39]. Нині встановлено що кератиноцити є основним джерелом ІЛ-1 α і ІЛ-1 β , які зберігаються в шкірі у вигляді частинок-попередників [21, 39, 40]. ІЛ-1 α активізує нейтрофіли, моноцити, еозинофіли і базофіли, ініціює продукцію макрофагами ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-8 та забезпечує стимуляцію синтезу ІЛ-1 β . Своєю чергою ІЛ-1 β підвищує хемотаксис, фагоцитоз, проникність судинних стінок, цитотоксичну і бактеріальну активність фагоцитуючих клітин, забезпечує пірогенний ефект [35]. Нормальні кератиноцити не вміщують біологічно активну форму інтерлейкін-1 β -перетворювального ферменту, і майже вся активність ІЛ-1 у здоровому епідермісі забезпечується активністю ІЛ-1 α . Таким чином, у здоровому епідермісі значно вищі рівні ІЛ-1 α , ніж ІЛ-1 β [27, 35, 39, 40].

Слід нагадати, що в основі шкірних виявів при псоріазі лежить низка патоморфологічних змін за участю багатьох факторів імунної системи, а саме: гіперкератоз (потовщення рогового шару епідермісу, яке часто супроводжується появою болючих тріщин); паракератоз (неповноцінне зроговіння, що супроводжується появою ядер у клітинах рогового шару, недорозвиненням або відсутністю зернистого шару); акантоз (патологічний процес, що супроводжується потовщенням і збільшенням кількості рядів шипуватого, зернистого шарів епідермісу); папіломатоз (значне подовження сосочків дерми, що клінічно виражено сосочковим розростанням тканин у вигляді вегетацій); мікроабсцеси Мунро (нагромадження нейтрофільних гранулоцитів унаслідок між- та внутрішньоклітинного набряку, екзоцитозу шипуватого шару епідермісу); розширення капілярної сітки в сосочковому шарі дерми; поява щільного запального інфільтрату, що складається з кластерів CD4⁺ Т-хелперів і антиген-презентуючих дендритних клітин у дермі та CD8⁺ Т-клітин і нейтрофілів у епідермісі [25, 26].

Гістохімічні дослідження біоптатів шкіри з осередків псоріатичного ураження дали змогу встановити, що провідними целюлярними елементами дермальних інфільтратів виступають Т-лімфоцити [38]. Чільне місце у складі морфологічного субстрату клінічних виявів захворювання посідають також клітини моноцитарно-макрофагального ряду та Лангерганса. Експерсія HLA-DR комплексу на частині кератиноци-

тів свідчить про зміну їхнього імунологічного фенотипу та відображає здатність активувати епідермальні Т-лімфоцити, продукувати цитокини, котрі зумовлюють гіперпроліферацію епідермісу [38].

Отже, псоріаз — це хронічний рецидивний генетично детермінований дерматоз мультифакторіальної природи, що характеризується гіперпроліферацією кератиноцитів і порушенням їхнього диференціювання, запальною реакцією в дермі, імунними порушеннями і ураженням шкіри, нігтів, суглобів та інших органів, у зв'язку з чим останнім часом все частіше використовують термін «псоріатична хвороба».

Доведено, що псоріаз часто перебуває в синергійному поєднанні із герпесвірусом I та II типу, що і визначає тяжкість, частоту рецидивів та перебіг цього дерматозу [30].

Основні етапи розвитку герпетичної інфекції: первинна інфекція шкіри і слизових оболонок, «колонізація» і гостра інфекція гангліїв з подальшим встановленням латентності, коли тільки вірусна ДНК, що міститься в ядрах нейронів, свідчить про інфекцію. Механізми, що визначають перехід з гострої фази інфекції, коли вірус не вдається виявити в гомогенатах гангліїв, поки не з'ясовані [31]. Цей перехід паралельний розвитку імунних факторів, тобто імунна реакція власника зменшує розмноження вірусу в шкірі, знімає сигнал, і клітини гангліїв стають непроникними (встановлюється латентна інфекція). Проте яким чином вірус герпесу та псоріазу впливають на стан імунної системи та потенціюють розвиток каскаду автоімунних порушень, досі не з'ясовано [25, 26, 29, 31].

Розмножуються віруси герпесу I та II типу в поліморфноядерних лейкоцитах і моноцитах. Зв'язок з лейкоцитами забезпечує вірусу захист від факторів гуморального імунітету і створює реальні передумови для подальшої дисемінації [36, 45]. Вірус герпесу виявляють також і в еритроцитах, в яких утворюються включення. Антитіла до вірусу простого герпесу (ВПГ) характеризуються вірус-нейтралізуючим впливом, взаємодіють з поліморфно-ядерними лейкоцитами, моноцитами, НК-клітинами, зумовлюючи антитілозалежну клітинопосередковану цитотоксичність. У людей з клінічними виявами ВПГ інфекції вищий рівень антитілоутворення, ніж у серопозитивних осіб з безсимптомним перебігом інфекції, що свідчить про зв'язок інтенсивності гуморальної відповіді із антигенним навантаженням [32].

У гуморальній відповіді при інфекції ВПГ беруть участь антитіла щонайменше до 33-вірусіндукованих поліпептидів. Мішенями сироват-

кової і локальної гуморальної відповідей є оболонкові глікопротеїни, білки вірусу і капсиду [31]. У разі первинного інфікування людини з 4-ї доби утворюються антитіла класу IgM, досягаючи максимального рівня на 15–20-ту добу; з 14-ї доби — IgG, трохи пізніше — до IgA. У разі вторинної відповіді на антигени герпесвірусів формуються антитіла класу IgG. У клінічних дослідженнях IgG₁, IgG₃ та IgA виявляють у всіх пацієнтів з первинною і вторинною інфекціями, тоді як IgG₄ — тільки у 74 % хворих зі вторинною інфекцією, а IgG₂ не визначають узагалі. IgM виявляють у всіх первинних хворих і тільки у 68 % зі вторинною інфекцією. IgA утворюються в разі повторних рецидивів і мають пік, подібний до IgM, за первинної інфекції. Фракція IgG₁ забезпечує виразнішу антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Через 45–65 діб після шкірної інфекції ВПГ вірус-специфічні В-лімфоцити пам'яті, які продукують IgG, визначаються в регіонарних лімфатичних вузлах, селезінці й кістковому мозку. Присутність їх у п'єрових бляшках свідчить про міграцію цих клітин у лімфоїдну тканину, асоційовану зі слизовими оболонками.

Компоненти природженої імунної відповіді, клітинної і гуморальної ланок імунної системи взаємодіють за допомогою цитокинової мережі. У зв'язку з цим потрібно розглянути особливості цитокинової відповіді в разі ізольованої інфекції ВПГ та за його поєднання з псоріатичним процесом.

Відкладення органоспецифічних комплексів антиген — антитіло на тлі герпесвірусу I та II типу призводить до каскаду автоагресивних реакцій. Характерною патогенетичною особливістю імуннограми в таких пацієнтів є значне зниження кількості Т-лімфоцитів, зміна коефіцієнту співвідношення Т-хелперів/Т-цитотоксичних за рахунок значного зростання саме Т-цитотоксичних лімфоцитів, підвищення рівня імуноглобулінів класу IgG, IgA, компонентів комплементів С3, С4, що свідчить про активізацію в них процесів утворення автоантитіл, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та, відповідно, подальше глибоке пригнічення захисних механізмів. Отже, проста герпесвірусна інфекція може активно впливати на перебіг псоріатичної хвороби, а саме рецидивування, розвиток атипичних форм.

Сучасні дослідження демонструють, що рівні ІЛ-1 α у псоріатичних шкірних ураженнях знижені, а вміст ІЛ-1 β підвищений порівняно зі здоровою шкірою [38–40]. Водночас у разі рецидивуючого ВПГ ці показники стабільно вищі від норми. Мононуклеарні клітини периферичної крові хворих на псоріаз у стаціонарну стадію

виробляють нижчі рівні ІЛ-1 α і ІЛ-1 β , ніж відповідні клітини, одержані від хворих у стадію прогресування [38]. Разом із тим у хворих із прогресуючою і стаціонарною стадіями псоріатичного процесу рівні відповідних цитокінів вищі, ніж у практично здорових людей. Продукція ІЛ-1 β мононуклеарними клітинами периферичної крові хворих на псоріаз виявляє позитивну кореляцію з тяжкістю цього дерматозу. Вищі рівні ІЛ-1 β в інтерстиціальній рідині псоріатичного ураження порівняно з сироваткою крові підтверджують гіпотезу про те, що цитокіни виробляються локально у псоріатичних ураженнях [19, 20, 38, 39].

Значення клітин Лангерганса для збереження цілісності шкіри підтверджується участю їх у патогенезі хронічних дерматозів. За ураження цих клітин спонтанно експресуються антигени головного комплексу гістосумісності класу II та секретується ІЛ-1, який, на нашу думку, є не тільки раннім сигнальним цитокіном початку розвитку автоімунної відповіді при псоріазі на доклінічному етапі, а й маркером активності супровідної інфекції — герпесвірусу I та II типу.

Ключова роль у розвитку тяжкої та швидкої автоімунної відповіді на тлі супровідних інфекцій, а саме герпесвірусу I та II типу, належить різним типам Т-хелперів (в основному I, II та III), особливо їхній взаєморегулювальній активності. Науковці також вивчають роль у імунопатогенезі псоріазу, який ускладнений герпесвірусом I та II типу, активності Т-хелперів 17 та 22 типів, що продукують відповідні цитокіни і можуть впливати на розвиток поліорганных ускладнень.

Нещодавно було описано нові біомаркери — систему малих рибонуклеїнових кислот (miR) і визначено їхню роль та взаємозв'язок у регуляції активності природженого і набутого імунітету у хворих з герпесвірусною інфекцією при псоріазі [37]. Першу молекулу miR відкрили в 1993 р. Нині верифіковано 2042 miR, які входять в базу даних miRBase реєстру. Молекули цієї системи є ендегенними одноланцюговими некодуючими рибонуклеїновими кислотами завдовжки в 18—25 нуклеотидів, що посттранскрипційно регулюють експресію генів, які продукують різні білки шляхом взаємодії з комплементарними послідовностями цільової матричної РНК (mRNA) [33—35, 37]. Унікальною характеристикою miR є їхні короткі стабільні послідовності порівняно з мінливими mRNA [28, 37]. Послідовності miR еволюційно збереглися у різних видах тварин та людини, що вказує на їхню важливість та універсальність. Молекули miR можуть інгібувати транскрипцію білка та зумов-

лювати деградацію mRNA [23, 24, 28]. За даними літератури, miR відіграють регуляторну роль у багатьох імунозалежних процесах, зокрема розвитку клітин, їхній диференціації, клітинній проліферації та апоптозі імунокомпетентних клітин [41—43, 45].

Основою для використання miR як біомаркера активності процесів є їхня стійкість до розщеплення нуклеазами, в зв'язку з чим вони зберігаються в кровообігу і піддаються кількісному визначенню [34, 35, 37, 41]. Крім того, позаклітинні miR також виявлені в інших середовищах організму, а саме: сечі, слині, реактивному випоті, перитонеальній рідині. Посилення експресії певних молекул miR чи її пригнічення пов'язують з різними захворюваннями людини (онкологічними, серцево-судинними, неврологічними та автоімунними станами). Це підтримує потенційну роль miR як неінвазивних чутливих діагностичних біомаркерів [37].

Екзосоми Т-, В-лімфоцитів і дендритних клітин імунної системи містять сигнатури miR, які відрізняються від тих, що мають їхні батьківські клітини. Це може свідчити про епігенетичне походження згаданих молекул. Усе більше даних про те, що молекули miR є як в екзосомах, так і в мікровезикулах активованих імунних клітин, що може бути наслідком впливу екзогенних чинників [35, 37, 41—43, 45].

Певні види miR беруть участь у активізації імунних клітин та регуляції імунологічних процесів за умов псоріазу на тлі герпесвірусної інфекції. Так, miR155 впливає на презентацію антигену та активність регуляторних лімфоцитів, miR146a відіграє основну роль у природженому імунітеті, miR150 активізує В-лімфоцити, miR125a визначає активність еозинофілів під час запалення, а miR181a регулює сигналізацію рецепторів Т-клітин у разі адаптивної імунної відповіді [34, 39, 40, 42, 43]. Циркулююча miR155 виступає регулятором активності запалення через вплив на сигнальні каскади та ядерні транскрипційні фактори, а також стимулює експресію молекули CD39 — маркера регуляторних лімфоцитів [28, 33—35, 37]. Отже, первинну регуляцію активності рецепторних систем антигенопрезентуючих клітин може здійснювати система miR, зокрема її молекули 155 та 146a, з подальшим впливом на адаптивні імунні клітини [41—43, 45]. Встановлено, що рівень експресії молекул miR155 у хворих на псоріаз, особливо з рецидивною герпесвірусною інфекцією, статистично відрізняється від норми [24, 28, 39, 40].

За даними літератури, рівні miR223 і miR146a були значно знижені у хворих на псоріаз у поєднанні з активованими вірусними герпетичними

інфекціями [42, 43, 47]. Автори також дійшли висновку, що вищі рівні miR146a спостерігалися лише у хворих на псоріаз виявлення активної реплікації герпесвірусної інфекції [43]. У іншому дослідженні на тлі аналізу імунологічних показників 214 хворих на псоріаз підвищення рівня miR146a встановлено у пацієнтів з меншою кількістю загострень після хвороби та довгими періодами ремісії [47].

Отже, miR146a може бути перспективним біомаркером для діагностики активності та прогнозу розвитку псоріазу на тлі додаткового вірусного навантаження. Активно досліджують і інші біомаркери псоріазу, які безпосередньо або опосередковано пов'язані зі станом імунної системи при псоріазі [37].

Фагоцитарна система забезпечує першу лінію захисту імунної системи за інфекційного навантаження на організм та його автоімунних перебудов. Тому ми поставили перед собою завдання глибше оцінити ці первинні імунні механізми у таких хворих та вплив на ці процеси противірусної й імуносупресивної терапії.

Забезпечення процесингу в фагоцитах значною мірою залежить від активності ферментів у імунофлабосомі фагоцитів, а саме ЛМП2. У хворих на псоріаз із герпесвірусною інфекцією ці механізми недостатньо вивчені [30]. З огляду на це ми оцінюватимемо алейний поліморфізм згаданого фермента і його зв'язок із активізацією в подальшому лімфоцитарнозалежної імунної відповіді.

Інтерферон-1 α виділяється фагоцитами і в подальшому визначає активність фагоцитарно-лімфоцитарнозалежних механізмів місцевого й системного імунітету. Активність виділення цього цитокіну пов'язана з противірусним імунітетом, зокрема і до ВПГ I, II типу [31]. Цей цитокін здатний зменшувати або припиняти реплікацію вірусів, а також активізувати фагоцити та натуральні кілери 1 α (НК), які на клітинному рівні забезпечують противірусний нагляд.

При автоімунних захворюваннях та активній вірусній інфекції популяції й субпопуляції лімфоцитів не зазнають виразних змін [29]. Але все ж таки спостерігається тенденція до збільшення відносної кількості при псоріазі хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів, а при рецидивуючій герпесвірусній інфекції I, II типу — ріст кількості НК клітин та цитотоксичних Т-лімфоцитів [44]. Як поводить популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на псоріаз за умов поєднаної патології, не встановлено.

Регуляторні клітини та цитокіни, які вони виділяють, значною мірою впливають на активність імунозалежних механізмів при псоріазі та

рецидивування герпесвірусної інфекції [35]. Особливості активності цих клітин, які визначаються продукцією трансформівного фактора росту бета, не вивчено [25, 29, 36].

Напрацювання в молекулярній генетиці свідчать, що епігенетична система мікро-РНК може регулювати активність імунної відповіді і виразно змінюватися на початкових етапах формування автоімунних захворювань, зокрема псоріазу. Крім того, може впливати на активізацію рецидиву герпесвірусної інфекції I, II типу [35, 37, 41–43]. Яскравими регуляторними біомаркерами цієї системи є молекула 146a, яка виступає гальмівним фактором, та молекула 155, яка несе прозапальне навантаження в імунній відповіді людини [23, 28, 37, 41, 43]. Це також потребує подальшого вивчення.

Кількісний та функціональний склад імунокомпетентних клітин тісно пов'язаний з функцією апоптозу імуноцитів (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів), що може впливати на розвиток автоімунних захворювань, зокрема псоріазу, та визначити активність противірусного захисту людини, власне, його ефективність нагляду щодо активності герпетичних інфекцій I, II типу [4, 5, 18]. Ці механізми апоптозу потребують глибшого вивчення за умов поєднання псоріазу та активності герпесвірусної інфекції I, II типу у таких хворих.

Отже, попри чітке розуміння патогенезу псоріазу, де основна роль належить дисрегуляції імунної системи та розвитку імунодефіциту, проблема все ще залишається не розв'язаною. Аналіз показників на клітинному рівні стану імунної системи не відображає цілісної картини «чуми» XXI століття, а гуморальні біомаркери мають високу чутливість та низьку специфічність. Це спонукає до розв'язання цієї проблеми на молекулярно-генетичному рівні. Можливо, це наблизить нас до розв'язання проблеми псоріазу та швидкої ідентифікації додаткових обтяжливих інфекційних агентів шляхом ранньої діагностики їх на доклінічному рівні.

Псоріазу притаманна варіабельність розвитку імунопатологічних змін, котрі можуть поєднуватися або стадійно змінювати одна одну. Це створює значні труднощі у виборі підходу до лікування. Ефективність численних методів і засобів лікування хворих на псоріаз досить низька.

Висновки

Таким чином, імунопатогенетичні аспекти псоріазу різнобічні. Залишається відкритим питання їхнього взаємозв'язку із умовно-патогенними вірусами та клінічним перебігом захворювання. Не окреслено асоційованість імунних порушень. Дослідження патогенетичних чинників дермато-

зу мають розрізнений, інколи хаотичний характер. Не з'ясовано критерії оцінки глибини імунних порушень у пацієнтів із супутніми умовно-патогенними вірусами, зокрема герпесу I та II типу. Бракує структурованого комплексно-диференційованого підходу до терапевтичної тактики. Це ілюструє доцільність подальшого вивчення імунопатогенетичних механізмів псоріазу з метою визначення ланок, які підлягають лікувальній корекції, та патогенетичної ролі імунних факторів у формуванні запального процесу при псоріазі.

Особливо не досліджено впливу алельного поліморфізму LMP2 (lysosomal membrane pro-

tein) на ефективність фагоцитозу у хворих на псоріаз на тлі активності герпесвірусної інфекції I і II типу, участі регуляторних Т-лімфоцитів у розвитку автоімунного процесу, противірусного захисту у хворих на псоріаз.

Окрім того, потрібно оцінити імунорегуляторну дію системи miR146a, 155 на формування імунної відповіді у хворих з поєднанням псоріазу та ВПГ I і II типу. Перспективним є вивчення процесів апоптозу імунокомпетентних клітин у таких хворих. Важливо з'ясувати особливості поєднання базової терапії при псоріазі та противірусного лікування за умов активної герпесвірусної інфекції I і II типу.

Список літератури

1. Бичкова Н.Г., Степаненко В.І., Циганенко А.В. та ін. Роль порушень в імунній системі в патогенезі артропатичного псоріазу // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2014. — № 1. — С. 35–39.
2. Болевич С.Б., Уразалина А.А. Псоріаз: сучасний погляд на етіопатогенез // Вестн. мед. акад. — 2013. — № 2. — С. 202–206.
3. Болотная Л.А. Псоріаз: патогенез, клінічні прояви, принципи терапії // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2015. — № 3. — С. 4–9.
4. Возняк І.Я., Сизон О.О. Аналіз особливостей низки цитокінових, імунологічних та імуноморфологічних змін у хворих на псоріаз // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2016. — № 3. — С. 9–17.
5. Возняк І.Я., Сизон О.О. Характеристика цитокінових, імунологічних та імуноморфологічних показників у хворих на псоріаз // Дерматологія та венерологія. — 2016. — № 3. — С. 74–75.
6. Гаврилюк А.А. Сучасні аспекти патогенезу і терапії псоріазу // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2015. — № 51. — С. 15–19.
7. Добржанская Е.І. Зміни показників імунітету у хворих на псоріаз // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2013. — № 1. — С. 35–39.
8. Добржанська Є.І. Порушення регуляторних адаптаційних механізмів у хворих на псоріаз // Дерматологія та венерологія. — 2013. — № 4. — С. 73–78.
9. Дюдон А.Д. Особливості імунного статусу у хворих на артропатичний псоріаз // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. — 2015. — № 1. — С. 10–15.
10. Котвицька А.А., Карло В.В. Дослідження показників поширеності псоріазу в країнах світу та Україні // Запорізький мед. журн. — 2013. — № 3. — С. 38–42.
11. Кутасевич Я.Ф., Олейник І.А., Гаврилюк А.А. Особливості патогенетичної терапії артропатичного псоріазу // Дерматологія та венерологія. — 2014. — № 4. — С. 73–78.
12. Пашинян А.Г. Псоріаз: етіологія, патогенез, клінічні прояви // Вестн. естет. мед. — 2014. — № 13. — С. 79–85.
13. Повханіч-Грицяк Т.М. Вплив генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 1. — С. 33–39.
14. Прокопчук І.В. Специфіка общего адаптаційного синдрому у хворих на псоріаз // Медична психологія. — 2013. — № 3. — С. 108–111.
15. Сизон О.О. Оптимізація методів лікування артропатичного псоріазу з урахуванням особливостей змін деяких стресово-імунологічних показників // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. — 2015. — № 4. — С. 141–147.
16. Сизон О.О. Взаємозалежність клініко-інструментальних змін при артропатичному псоріазі // Журнал дерматології та косметології імені М.О. Торсуєва. — 2013. — № 2. — С. 41–47.
17. Сизон О.О. Комплексний підхід до діагностики хворих на артропатичний псоріаз // Журнал дерматології та косметології імені М.О. Торсуєва. — 2014. — № 1–2. — С. 55–60.
18. Сизон О.О. Особливості лікування хворих на артропатичний псоріаз на тлі змін компонентів імунно-ендокринної системи // Журнал дерматовенерології та косметології імені М.О. Торсуєва. — 2015. — № 1–2. — С. 12–21.
19. Сизон О.О., Степаненко В.І. Роль стрес-системи у розвитку артропатичного псоріазу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2013. — № 1. — С. 33–43.
20. Степаненко Р.Л. Значення вродженого імунітету (толл-подібних рецепторів 2,4,9) в патогенезі псоріазу // Укр. наук.-мед. мол. журн. — 2016. — № 2. — С. 49–57.
21. Baliwag J., Barnes D., Johnston A. Cytokines in psoriasis // Cytokine. — 2015. — Vol. 73 (2). — P. 342–350.
22. Belge K., Brück J., Ghoreschi K. Advances in treating psoriasis // F1000prime reports. — 2014. — Vol. 6. — P. 33–39.
23. Bhela S., Mulik S., Rouse B. MicroRNA-155: regulator of HSV-1 encephalitis but promoter of stromal keratitis Cytokine // J. Immunol. — 2015. — Vol. 73 (2). — P. 242–250.
24. Bhela S., Mulik S., Reddy P. et al. Critical role of microRNA-155 in herpes simplex encephalitis // J. Immunol. — 2014. — Vol. 192 (6). — P. 2734–2743.
25. Boehncke W.H. Etiology and pathogenesis of psoriasis // Rheum. Dis. Clinics. — 2015. — Vol. 41 (4). — P. 665–675.
26. Christophers E., Metzler G., Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis // Br. J. Dermatol. — 2014. — Vol. 170 (1). — P. 59–65.
27. Deng Y., Chang C., Lu Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review // Clinical reviews in allergy & immunology. — 2015. — Vol. 50 (3). — P. 377–389.
28. Devier D.J., Lovera J.F., Lukiw W.J. Increase in NF-κB-sensitive miRNA-146a and miRNA-155 in multiple sclerosis (MS) and pro-inflammatory neurodegeneration // Frontiers in molecular neuroscience. — 2014. — Vol. 8. — P. 377–389.
29. Di Meglio P., Nestle F. Immunopathogenesis of Psoriasis // In Clinical and Basic Immunodermatology. Springer International Publishing. — 2017. — Vol. 1. — P. 373–395.
30. Donigan J.M., Pascoe V.L., Kimball A.B. Psoriasis and herpes simplex virus are highly stigmatizing compared with other common dermatologic conditions: A survey-based study // J. Am. Acad. Dermatol. — 2015. — Vol. 73 (3). — P. 525–526.
31. Ďurmanová V., Adamkov M., Rajčáni J. Herpes Simplex Virus 1 and 2 Vaccine Design: What can we Learn from the

- Past InHerpesviridae? // In Technology. — 2014. — Vol. 3. — P. 540–545.
32. Frisch S., Guo A. Diagnostic methods and management strategies of herpes simplex and herpes zoster infections // Clin. Geriatr. Med. — 2013. — Vol. 29 (2). — P. 501–526.
 33. García-Rodríguez S., Arias-Santiago S., Blasco-Morente G., Orgaz-Molina J. et al. Increased expression of microRNA155 in peripheral blood mononuclear cells from psoriasis patients is related to disease activity // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2017. — Vol. 31 (2). — P. 312–322.
 34. Hermann H., Runnel T., Aab A., Baurecht H. et al. MiR-146b probably assists miRNA-146a in the suppression of keratinocyte proliferation and inflammatory responses in psoriasis // J. Invest. Dermatol. — 2017. — Vol. 137 (9). — P. 1945–1954.
 35. Johnston A., Xing X., Wolterink L., Barnes D. et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2017. — Vol. 140 (1). — P. 109–120.
 36. Kim J., Krueger J. The immunopathogenesis of psoriasis // Dermatol. Clin. — 2015. — Vol. 33 (1). — P. 13–23.
 37. Lovendorf M.B. Micro-RNAs as Biomarkers in Psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2014. — Vol. 2. — P. 31–37.
 38. Mansouri B., Richards L., Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 β inhibitor gevokizumab // Br. J. Dermatol. — 2015. — Vol. 173 (1). — P. 239–241.
 39. Me X., Wu D., Han L., Deng, J. et al. Roles of microRNAs in psoriasis: Immunological functions and potential biomarkers // Exp. Dermatol. — 2017. — Vol. 26 (4). — P. 359–367.
 40. Meisgen F., Landen N.X., Stahle M., Pivarcs A. et al. Mir-146a, a microrna overexpressed in psoriasis, is a potent regulator of interleukin-1 β -induced inflammatory responses in keratinocytes // Br. J. Dermatol. — 2014. — Vol. 171 (6). — P. 155–159.
 41. Pivarcsi A., Meisgen F., Xu N., Stähle M. Changes in the level of serum micro-RNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor- α therapy // Br. J. Dermatol. — 2014. — Vol. 169 (3). — P. 563–570.
 42. Srivastava A., Lohcharoenkal W., Li D., Meisgen F. et al. Mir-146a, a Microrna overexpressed in psoriasis, is a potent regulator of inflammatory responses in keratinocytes // Exp. Dermatol. — 2015. — Vol. 24 (12). — P. 986–990.
 43. Srivastava A., Nikamo P., Lohcharoenkal W., Li D. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2017. — Vol. 139 (2). — P. 550–561.
 44. Wang Z., Liu Q., Lu J., Fan P. Serine/Arginine-rich splicing factor 2 modulates herpes simplex virus type 1 replication via regulating viral gene transcriptional activity and pre-mRNA splicing // J. Biol. Chem. — 2016. — Vol. 291 (51). — P. 26377–26387.
 45. Wertheim J., Smith M., Smith D., Scheffler K. Evolutionary origins of human herpes simplex viruses 1 and 2 // Mol. Biol. Evol. — 2014. — Vol. 31 (9). — P. 2356–2364.
 46. Wu W., Guo Z., Zhang X., Guo L. A microRNA encoded by HSV-1 inhibits a cellular transcriptional repressor of viral immediate early and early genes // Science China. Life Sciences. — 2013. — Vol. 56 (4). — P. 373–380.
 47. Yang Z., Zeng B., Tang X., Wang H. et al. MicroRNA-146a and miR-99a are potential biomarkers for disease activity and clinical efficacy assessment in psoriasis patients treated with traditional Chinese medicine // J. Ethnopharmacol. — 2016. — Vol. 194. — P. 727–732.

У.В. Федорова, О.О. Сизон

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Иммунопатогенез псориаза в сочетании с герпесвирусной инфекцией I и II типа

Цель работы — проанализировать особенности иммунологического ответа при изолированной герпесвирусной инфекции и при ее сочетании с псориатическим процессом.

Материалы и методы. На основе анализа литературных источников и собственных наблюдений (клинических, лабораторных) систематизированы и описаны некоторые иммунопатогенетические особенности развития псориаза в сочетании с герпесвирусом I и II типа.

Результаты и обсуждение. Псориаз часто находится в сочетании с герпесвирусом I и II типа и определяет тяжесть, частоту рецидивов и течение этого дерматоза. Взаимодействие компонентов врожденного иммунного ответа, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы осуществляется с помощью цитокиновой сети. В связи с этим в статье рассмотрены особенности цитокинового ответа при изолированной инфекции вируса простого герпеса и его сочетании с псориатическим процессом.

Описаны новые биомаркеры — система малых рибонуклеиновых кислот microRNA и определена их роль и взаимосвязь в регуляции активности врожденного и приобретенного иммунитета у больных с герпесвирусной инфекцией при псориазе. Основой для использования microRNA как биомаркера активности процессов является их устойчивость к расщеплению нуклеазами, в связи с чем они хранятся в кровотоке и поддаются количественному определению. Эпигенетическая система microRNA может регулировать активность иммунного ответа и выражено меняется на начальных этапах формирования аутоиммунных заболеваний, в частности псориаза, кроме того, может влиять на активацию рецидивирования герпесвирусной инфекции I, II типа.

Выводы. Иммунопатогенетические аспекты псориаза носят разносторонний характер. Не выяснено влияние аллельного полиморфизма LMP2 (lysosomal membrane protein) на эффективность фагоцитоза у больных псориазом на фоне активности герпесвирусной инфекции I, II типа и участия регуляторных Т-лимфоцитов в развитии аутоиммунного процесса, противовирусной защиты. Кроме того, есть необходимость в оценке иммунорегуляторного действия системы miR146a, 155 на формирование иммунного ответа у таких больных. Нет структурированного комплексно-дифференцированного подхода к терапевтической тактике. Это иллюстрирует целесообразность в дальнейшем изучении иммунопатогенетических механизмов псориаза для определения звеньев, которые подлежат лечебной коррекции, и патогенетической роли иммунных факторов в формировании воспалительного процесса при псориазе.

Ключевые слова: псориаз, вирус простого герпеса I и II типа, клиника, иммунопатогенез.

U.V. Fedorova, O.O. Syzon

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Immunopathogenesis of psoriasis combined with the 1st and 2nd type of herpesvirus

Objective – to analyze features of immunological response in the case of isolated herpesvirus infection and concurrent psoriatic process.

Materials and methods. On the basis of literature sources analysis and own observations (clinical, laboratory) we arranged and described several immunopathogenetic features of psoriasis development in combination with herpesvirus of the 1st and 2nd type.

Results and discussion. Recent studies have shown that psoriasis is often synergistically combined with herpesvirus of the 1st and 2nd type, which determines the severity, frequency of recurrences, and the course of this dermatosis. The interaction of components of an innate immune response, cellular and humoral parts of the immune system is carried out through the cytokine network. Therefore, the article considers features of cytokine response at isolated HSV infection and in combination with the psoriatic process. Recently, new biomarkers, i. e. a system of small ribonucleic microRNA acids, have been described. Their role and interconnection in terms of regulation of congenital and acquired immunity activity in patients with herpesvirus infection at psoriasis have been defined. The basis to use microRNA as a biomarker of processes activity is its resistance to nucleoside cleavage; therefore, it is preserved in the bloodstream and can be measured. Recent studies on molecular genetics suggest that the epigenetic microRNA system can regulate the activity of immune response and can be significantly changed at early stages of autoimmune diseases, psoriasis in particular. In addition, it can affect the activation of recession of herpesvirus infection of the 1st and 2nd type.

Conclusions. Thus, the immunopathogenetic aspects of psoriasis are of a versatile nature. The issues of allelic polymorphism LMP2 (lysosomal membrane protein) influence on the effectiveness of phagocytosis in psoriatic patients against the background of the activity of herpesvirus infection of the 1st and 2nd type and participation of regulatory T-lymphocytes in the development of autoimmune process and antiviral defence are still unknown. In addition, there is a need to assess immunoregulatory effects of the miR146a system, 155 on the formation of immune response in such patients. There is no structured integrated and differentiated approach to the treatment tactics. This illustrates the viability of further studying of immunopathogenetic mechanisms of psoriasis in order to determine the links that are subjected to therapeutic correction and the pathogenetic role of immune factors in triggering the inflammatory process at psoriasis.

Key words: psoriasis, herpes simplex virus of the 1st/2nd type, clinical picture, immunopathogenesis.

Дані про авторів:

Федорова Уляна Володимирівна, асист. кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Сизон Оріся Орестівна, д. мед. н., доц., зав. кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

79013, м. Львів, вул. Коновальця, 1

E-mail: syzon-orysya@ukr.net