УДК: [616.379-008.64:616.517]-092

**К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

**И ПСОРИАЗА**

*Пустовая Н.А.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

*кафедра дерматологии, венерологии и СПИДа*

***Ключевые слова:*** *сахарный диабет 2 типа, псориаз, аутоиммунные процессы, гиперпролиферация эпидермиса.*

Изучение сахарного диабета (СД) является одной из наиболее актуальных проблем эндокринологии. По определению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения: «Сахарный **диабет** является проблемой всех возрастов и всех стран». В настоящее время СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно–сосу­ди­стых и онкологических заболеваний [1]. По данным литературы СД страдают до 5 % населения земного шара. Каждый год количество больных увеличивается на 5-10% [2,3]. Высокая распространенность, хроническое течение, тяжелые осложнения, ранняя инвалидизация и высокий уровень смертности представляют не только медицинскую, но и социальную проблему. Поэтому во многих странах решение вопросов, связанных с этим заболеванием, поставлено на государственный уровень [1,4].

По мнению Международного Экспертного Комитета по диагностике и классификации СД (1997), СД это группа метаболических на­ру­шений, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или сочетание обоих этих факторов[1].СД - синдром хро­нической гипергликемии, развивающий­ся в результате воздействия генетических и экзогенных факторов, обусловленный абсолютным или относительным дефици­том инсулина в организме и характеризую­щийся нарушением всех видов обмена, в первую очередь углевод­ного [2].

Одним из факторов риска возникновения СД 2-го типа является наследственная отягощенность по СД у родственников первой степени родства [1]. СД 2-го типа наследуется как по материнской, так и по от­цовской линии. Вероятность возникновения заболевания составляет 80%, если заболеванием болеет один из родителей и приближается к 100%, если им болеют оба роди­теля [5].

СД может сочетаться с метаболическим синдромом, ожи­рением и дислипидемией. Заболевания печени -одна из наиболее частых патологий при СД. У больных СД 2 типа наблюдаются: нарушение ферментообразующей функции печени, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, острая печеночная недостаточность. Кроме того, СД 1 и 2 типов может ассоциироваться с вирусным гепатитом [6].

Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность при диабете приводит к нарушениям метаболизма глю­козы, жиров и белков. При СД 2 типа хроническая гипергликемия развивается преимущественно вследствие резистент­ности к инсулину органов-мишеней. В по­следующем возникает прогрессирующее снижение высвобождения инсулина поджелудочной железой, связанное с процессом ее истоще­ния и старения. Диабет приводит к поражению кожи, почек, глаз, сердечно-со­судистой и нервной систем [7]. В основе развития поражения кожи при СД 2 типа лежат нарушения угле­водного обмена и накопление соответству­ющих продуктов измененного метаболизма. В сочетании с диабетическими ангиопатиями, нарушениями местного и об­щего иммунитета эти процессы приводят к структурным изменениям в дерме, эпидермисе, фоллику­лах и потовых железах [8]. Нередко дерма­тологические проявления могут выступать в качестве «сигнальных признаков» заболе­вания [9]. В настоящее время описано бо­лее 30 кожных заболеваний, которые предше­ствуют СД 2 типа или развиваются на его фоне [10,11].

Одним из дерматозов, сопутствующих или предшествующих развитию СД 2 типа, является псориаз. При проведении исследования, целью которого являлось изучение связи между общим состоянием здоровья и псориазом, было установлено, что женщины, страдающие псориазом, на 63% больше предрасположены к развитию СД 2 типа, по сравнению с пациентками, не имеющи­ми данного дерматоза [12]. В 2012 году в Ка­лифорнийском университете были проведены исследования, в результате которых установлено, что у больных псориазом средней тяжести риск возникновения СД 2 типа в 1,5 раза выше, чем в общей популяции. А у больных тяжелыми формами псориаза риск выше в 2 раза [13].

У СД и псориаза есть общие черты. Псориаз, как и СД 2 типа, является одним из самых распространенных, хронических, генетически обусловленных заболеваний мультифакториальной природы. Псориазом страдает 2-3% населения земного шара, а его удельный вес в общей структуре заболеваний кожи колеблется от 3% до 15%. По данным Международной федерации псориатических ассоциаций, в мире насчитывается 125 млн. больных псориазом. При псориазе, как и при СД стресс является одной из причин, провоцирующих и утяжеляющих течение заболевания.

|  |
| --- |
| На современном уровне знаний псориаз можно определить, как генотипический дерматоз, передающийся по доминантному типу с неполной пенетрантностью и неравномерной проявляемостью. При псориазе наблюдаются изменения ферментного, липидного, реже белкового и углеводного обмена, эндокринные дисфункции и функциональные аномалии межуточного мозга в форме адаптационной болезни, сдвиги аминокислотного метаболизма, нередко в сочетании с хроническим тонзиллитом, гриппом и другими инфекционно-аллергическими заболеваниями (в основном стрепто-стафилококковой и вирусной природы). На генетический аппарат клеток могут оказывать патогенное влияние фильтрующиеся вирусы, что влечет за собой нарушения контроля биохимических процессов. У больных псориазом |

выявлены изменения соотношения фракций гистоновых белков. Гистоновые белки играют важную роль в регуляции пролиферативной активности и синтеза ДНК[14].

Специальные генетические исследования установили мультифакториальный тип наследования псориаза с неполной пенетрантностью генов. Показано, что антигены гистосовместимости В13 и В17 достоверно чаще встречаются у больных псориазом только с кожными проявлениями, а В17, В27, В33, В40 - у пациентов с кожными проявлениями в сочетании с артритом. Помимо системы HLA, выявлен еще один важный генетический маркер псориаза: сцепление доминантных форм псориаза с дистальным отделом хромосомы 17. При псориазе возможно, как аутосомно-доминантное наследование (вероятность до 50%), так и наследственная предрасположенность к возникновению болезни под влиянием средовых факторов [14, 15]. При наличии псориаза у одного из родителей вероятность возникновения заболе­вания у ребёнка составляет до 25 %, а при за­болевании обоих родителей - до 75 %[15].

На фоне СД 2 типа псориаз, как правило, имеет более тяжелое течение. Наблю­даются такие формы, как экссудативный псориаз, псориатическая эритродермия, артропатический псориаз, псо­риаз крупных складок. Лечение больных псориазом на фоне СД всегда представляет трудности из-за невозможности приме­нять у таких больных фотохимиотерапию, системные стероиды и др. [16]. СД 2 типа и псориазу часто сопутствуют ожире­ние, метаболический синдром, дислипиде­мия, артериальная гипертония, заболевания сердечно-сосудистой системы [16, 17, 18].

Было проведено исследование распространенности сердечно-сосудистых забо­леваний у 130 000 больных псориазом. В результате этого исследования было выявлено, что при тяжелом течении дерматоза артериальная гипертензия встречалась у 20% (в контрольной группе у 11,9%), сахарный диабет у 7,1 % (в контрольной группе у 3,3 %), ожирение у 20,7% (в контрольной группе у 13,2%), гиперлипидемия- у6% больных (в контрольной группе у 3,3 %)[19]. При псориазе достаточно часто наблюдается патология печени. У пациентов обнаруживают явления цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточ­ности, а также иммунное воспаление [20]. Соответственно, печеночная патология яв­ляется одним из общих патогенетических механизмов развития псориаза и СД 2 типа и требует коррекции с помощью примене­ния гепатопротекторов.

Пациенты, страдающие СД 2 типа, предъявляют жалобы на повышенную сухость кожных покровов и зуд различной степени выраженности. Немаловажное значе­ние в поражении кожи имеет и хроническая гипергликемия. Нарушение функ­ции и целостности эпидермального барьера в результате прямого воздействия факторов агрессии на эпидермис может запустить механизм гиперпролиферации [21, 22, 23].

В последнее время в литературе все чаще встречаются данные о роли вос­паления в развитии болезней. Не являются исключением исследования, которые проводятся при СД и псориазе. Аутоиммунные процессы характерны для обоих заболеваний. В развитии псориаза важная роль принадлежит иммунным нарушениям: повышенной активности Т-хелперов при дефекте Т-супрессоров, увеличенном содержании циркулирующих иммунных комплексов и повышение титров аутоантител к ДНК. Клеточный инфильтрат при псориазе состоит преимущественно из CD-4+T лимфоцитов. Все эти данные дают основание считать псориаз иммуногенетическим заболеванием, при котором цитокины и факторы роста определяют выраженность воспаления и гиперпролиферации вследствие нарушения в системе вторичных мессенджеров цАМФ/цГМФ. Активированные макрофаги вырабатывают провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и гамма (ФНО-**γ**), интерлейкины (ИЛ-1а, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8). Ключевую роль играет ФНО-α [14].

Роль цитокинов в иммунорегуляции изучена достаточно хорошо. Установлена связь между генетическим по­лиморфизмом и мутациями цитокиновых рецепторов и компонентов их сигнальных путей с диабетом. Изучены меха­низмы сигнальной трансдукции суперсемейств цитокинов I и II. Исследо­вание сигнальных путей, включающихся этими рецепторами, привели к открытию активирующего транскрипцию киназного сигнального трансдьюсерного пути (Signal Transducerand Activatorof Transcription, STAT). В семействе STAT на­считывают семь ДНК-связывающих белков (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6). Эти белки обеспечивают бы­струю передачу сигнала от мембраны к ядру для регуляции экспрессии генов. Активированные факторы STAT участвуют в регуляции различных клеточных функ­ций, включая иммунные процессы, проли­ферацию, дифференцировку и апоптоз [24].

Интересные данные получены относи­тельно возможности активации STAT3подвоздействием инсулина. Кожу не рассматривают как классическую ткань, отвечающую на инсулин. Поэтому эффекты инсулина в коже по большей части объясняют его способно­стью активировать близкородственный ре­цептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR). В результате индуцируется уско­ренная пролиферация и дифференцировка кератиноцитов [25]. В результате проведен­ных исследований установлено, что передача сигнала инсулина, и стимуляция пролиферации керати­ноцитов специфически опосредован апротеинкиназой С (РКС). Инсулин регулирует фосфорилирование, активацию и ядерную транслокациюSTAT3 посредством специфической активации РСК [26, 27]. Тот факт, что мыши с нока­утом по STAT3 гибнут на ранней стадии эмбрионального развития, свидетельствует о жизненной необходимости этого фактора для всего организма. При нокауте же STAT1 наблюдается лишь подавление иммунитета. Важно, что биологические эффекты STAT1 и STAT3 тканеспецифичны, и они могут играть прямо противоположную роль в пролиферации и выживании клеток [28].

При СД 2 типа, особенно на начальных этапах его развития, наблюда­ется избыточное выделение инсулина клет­ками поджелудочной железы. Возможно, что в результате гиперсекреции этого гор­мона развивается повышенная экспрессия STAT3, что ведет к ускоренной пролифера­ции кератиноцитов. Учитывая, что псориаз является дерматозом, характеризующимся ускоренной извращенной гиперпролиферацией клеток эпидермиса, можно предположить, что на фоне сопутствующего СД 2 типа в результате избыточной секреции эндоген­ного инсулина этот гормон выступает акти­ватором РСКа и STAT3[29].

Проведенный анализ литературных данных, позволил выявить ряд общих черт, присущих СД и псориазу. Дальнейшее углубленное изучение отдельных звеньев патогенеза этих заболеваний может стать предпосылкой для понимания механизмов их возникновения и привести к разработке высокоэффективных методов лечения.

Список литературы

1. Аметов A.C., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черни­кова H.A. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практику­ющих врачей. - М., 2007.
2. Древаль A.B. Лечение сахарного диабета и сопут­ствующих заболеваний. - М.: Эксмо; 2010.
3. Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом // Клиническая дерматология и венерология. 2011.-№(6).-С. 52-58.
4. Старкова I1.T. Клиническая эндокринология. Руко­водство. - СПб: Питер; 2002.
5. Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabe­tes according to obesity levels in the U.S // Diabetes Care. -2004. -№ 27(12). - P. 2806-2812.
6. Porepa L., Joel J. Ray, Paula Sanchez-Romeu, Gillian I. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. CMAJ. 2010; (21): 1-6.
7. Calus Andrea A., Chin Andy J., Olcrud John E. Dia­betes and other endocrine disorders. Ed. A.A. Cubanovoj, O.L. Ivanova, A.A. Kubanova, A.N. Lvova. Fitzpatrick Dermatol­ogy in clinical practice: a 3-vol. M.: Binom, 2012. pp. 1594-1604.
8. Моргунова Т.Б., Рожинская Л.Я., Львов А.Н. Мель­ниченко P.A., Дедов И.И. Дерматозы в эндокринологиче­ской практике //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. (4). -С. 20-27.
9. FerringerТ., Miller O.F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Dermatologic Clinics. 2002; 20(3): 483-492.
10. Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом // Клиническая дерматология и венерология. -2011.-№(6).-С. 52-58.
11. Cox N.H. Diabetes and the skin: an update for der­matologists. Expert Review of Dermatology. 2007; (2): 305-316.
12. Qure A.A., Choi H.K. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension. A prospective study of US female nurses. Ar­chives of Dermatology. 2009; 145(4): 379-382.
13. Kai Li, April W. Armstrong. A Review of Health Outcomes in Patients with Psoriasis. Dermatologic Clinics. 2012; 30; 61-72.
14. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А. Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: учебник. 2011.
15. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и вене­рические болезни: Руководство для врачей. В двух томах. -Т.2. -М.: Медицина; 1999.
16. Boehncke W.H., Boehncke S. Managing Comorbidities in Psoriasis. ActasDermo-Sifiliograficas. 2009; 100 Suppl. 2: pp. 22-27.
17. Кочергин Н., Смирнова Л., Потекаев Н., Билалова У. Псориаз: коморбидности и комедикации // Врач. -2009.-№5.-С. 15-20.
18. Gottlieb B. Alice, Dann Frank. Comorbidities in Pa­tients with Psoriasis. The American Journal of Medicine. 2009; 122(12): [1150.el-1150.e9](http://1150.el-1150.e9).
19. Schon M.P., Drewniok C, Boehncke W.H. Targeting selectin functions in the therapy of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004; 3: 163-168.
20. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Применение гепато-протекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности//Вестник дерматологии и венерологии. 2010; (1): 112-117.
21. GulbandilarEyyup, Cimbiz Alt. Sari Murat, OzdenHilmi. Relationship between skin resistance level and static bal­ance in type II diabetic subjects. Diabetes research and clinical practice. 2008; 82: 335-339.
22. Marcia Ramos-e-Silva, Claudio de-Moura-Castro Jacques. Epidermal barrier function and systemic disease. Clin­ics in Dermatology. 2012; (30): 277-279.
23. Wolf Ronni, Orion Edith, RuoccoEleonora, Ruocco Vincenzo. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of psoriasis. Clinics in Dermatology. 2012; 30: 323-328.
24. Кайдашев И.П. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. 2012; (3): 26-32.
25. Wertheimer E., Trebicz M., Eldar T., Gartsbein M., Nofeh-Mozes S., Tennenbaum T. Differential Roles of Insulin Receptor and Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor in Differ­entiation of Murine Skin Keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology. 2000; 115(1): 24-29.
26. Braiman L„ Alt A., Kuroki Т.,Ohba M., Bak A., Ten­nenbaumТ., Sampson S.R. Protein kinase Cdelta mediates insu­lin-induced glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle. Molecular Endocrinology. 1999; 13: 2002-2012.
27. Braiman L., Sheffi-Friedman L., Bak A., TennenbaumТ., Sampson S.R. Tyrosine phosphorylation of specific protein ki­nase Сisoenzymes participates in insulin stimulation of glucose transport in primary cultures of rat skeletal muscle. Diabetes. 1999; 48: 1922-1929.
28. Darnell J.E.G-CSFR (G-KSFR):signal transduction pathwayJak-Stat.Science.1997;277: 1630.
29. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И., Утц С.Р. Карпова Е.Н. Некоторые аспекты общности патогенеза сахарного диабета 2 типа и псориаза. Фундаментальные исследования. 2014; (4): 647-654.

**ДО ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

**І ПСОРІАЗУ**

*Пустова Н.О.*

**Резюме.** У статті розглянуті деякі питання патогенезу цукрового діабету та псоріазу. Проведений аналіз літературних даних дозволив виявити ряд спільних рис притаманних цим захворюванням. Доведено, що хворі на псоріаз схильні до виникнення ЦД 2типу. На тлі ЦД 2 типу псоріаз, як правило, протікає більш важко. Порушення ферментоутворюючої функції печінки, зрив адаптаційних механізмів, аутоімунний компонент є загальними рисами патогенетичних механізмів при цих захворюваннях. При ЦД 2типу, особливо на початкових етапах його розвитку, спостерігається надлишкове виділення інсуліну клітинами підшлункової залози. Можливо, що в результаті гіперсекреції цього гормону розвивається підвищена експресія STAT3, що веде до прискореної проліферації кератиноцитів. Враховуючи, що псоріаз є дерматозом, що характеризується прискореною збоченою гіперпроліферацією клітин епідермісу, можна припустити, що на тлі супутнього ЦД 2 типу в результаті надмірної секреції ендогенного інсуліну цей гормон виступає активатором протеїнкінази С і STAT3. Подальше поглиблене вивчення окремих ланок патогенезу цих захворювань може стати передумовою для розуміння механізмів їх виникнення і привести до розробки високоефективних методів лікування.

**QUESTIONS OF THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND PSORIASIS**

*Pustova N.О.*

**Abstract.** The article examines some aspects of the pathogenesis of diabetes mellitus (DM) and psoriasis. The author’s analysis of literature data has made it possible to reveal a number of common features of these diseases. It is proved that psoriasis patients incur a much higher risk of developing DM type 2. Against a background of DM type 2 the course of psoriasis is, as a rule, more severe. Disruption of the liver enzyme function, breakdown of adaptive mechanisms and the autoimmune component are the common features of pathogenetic mechanisms in these diseases. In DM type 2, particularly at its initial stages, an abundant insulin secretion by pancreatic cells is observed. It is possible that hypersecretion of this hormone develops a higher expression of STAT3 with a resultant acceleration in keratinocyte proliferation. Taking into account that psoriasis is a dermatosis, characterized by an accelerated and distorted hyperproliferation of epidermal cells, it is possible to suppose that, against a background of coexistent DM type 2, the result of an abundant secretion of endogenous insulin is that this hormone acts as an activator of protein kinase C and STAT3. Further in depth study of individual pathogenesis of these diseases can be aprerequi site for understanding the mechanism so emergence and lead to the development of highly efficient methods of treatment.