

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений.....	5
Введение.....	6
Патогенез псориаза	12
Качество жизни больных	18
Клинические классификации	23
Трудные локализации псориаза.....	27
Пустулезный псориаз	32
Коморбидности при псориазе.....	38
Наружная терапия	46
Системная терапия тяжелого псориаза.....	54
Фототерапия	59
Генно-инженерные биологические препараты	65
Парадоксальные реакции от генно-инженерных биологических препаратов	87
Малые молекулы при псориазе	98
Лечебное голодание и псориаз (в качестве заключения)	104
Список литературы	107

ВВЕДЕНИЕ

Если рассматривать псориаз с точки зрения основных, изученных и доказанных на сегодня компонентов патогенеза, то чаще всего в качестве определения пользуются терминами «иммуновоспалительный», «аутовоспалительный», «аутоиммунный механизм», каждый из которых, несомненно, отличается от другого. Например, к аутовоспалительным заболеваниям относится группа гетерогенных, генетически детерминированных состояний с ведущим участием врожденного иммунитета, которые характеризуются непровоцируемыми приступами воспаления (рецидивами) в виде клинической симптоматики, напоминающей ревматические проявления и при отсутствии аутоиммунных показателей. При этом основное звено патогенеза сводится к гиперактивации естественного (антиген-неспецифического) иммунитета, в котором основным (первичным) медиатором воспаления выступает интерлейкин-1 (ИЛ-1). Отсутствие высоких титров аутоантител или активации антиген-специфических клеток отличает аутовоспалительные синдромы от аутоиммунных болезней. Клинически среди прочих симптомов аутовоспалительных процессов часто регистрируют рецидивы воспаления, мышечно-суставную симптоматику, разнообразные сыпи, лабораторные показатели активности воспаления. Развитие же аутоиммунного заболевания связано с активацией приобретенного иммунитета, что ведет к нарушению толерантности и развитию иммунных реакций против нативных белков собственных тканей (аутоантигенов) с образованием аутоантител и сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Патогенез псориаза, как оказалось, не удовлетворяет в полной мере критериям ни аутовоспалительного, ни аутоиммунного механизма, поэтому его лучше пока классифицировать как аутовоспалительно-аутоиммунное заболевание.

Как говорят современные клинические рекомендации, в развитии псориаза имеют значение наследственная предрасположенность, нарушения функции иммунной, эндокринной, нервной систем, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды. Описан ряд генов (*P80K 8*), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания. В частности, у пациентов с псориазом чаще выявляют антигены НЬАС\уб и НЬАВК. К числу провоцирующих факторов относят психоэмоциональное перенапряжение, хронические инфекции (чаще стрептококковые), злоупотребление алкоголем, прием хлорохина/гидроксихлорохина, гормональных пероральных контрацептивов, интерферонов (ИФН), других иммуностимуляторов и пр. (текст взят почти дословно из клинических рекомендаций).

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эта книга не является учебником или монографией, обзором или рекомендациями и тем более руководством к действию. Ее контент не носит всеобъемлющего характера и не содержит неоспоримых точек зрения. Все, что написано в этой книге, базируется на аналитическом подходе к последним представлениям о псориазе как о заболевании и к тому, что накопила медицина для решения ее главного вопроса — как помочь больному человеку. Литературные апеллирования к последним публикациям и результатам исследований перемежаются, где это возможно, с собственным многолетним опытом и сформировавшимся на его основе мнением. Текст или содержание книги не является строго структурированным, но содержит, по мнению автора, описание наиболее актуальных и интересных во многих отношениях аспектов этого кожного и в то же время системного заболевания. Автор надеется, что книга может стать интересной и, возможно, полезной для любого внутри медицины и тем более дерматологии: от студента, ординатора, аспиранта до практикующего врача и преподавателя академии. И последнее: жизнь устроена так, что очень скоро все, что написано в книге, перестанет быть столь актуальным, потому что наука, и в том числе медицинская, — это живая совершенствующаяся материя, и то, что сегодня мы считаем ключевым, перестанет быть таковым завтра, потому что ему на смену придут новые открытия.

Иными словами, в целом причины развития псориаза можно описать как генотипическую предрасположенность, которая ассоциируется с Th1-болезнями, такими как ревматоидный артрит, болезнь Крона и др., при ведущей роли Th1, ИЛ-17 и ИЛ-23. Морфологическая диагностика псориаза базируется на доминировании макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации при отсутствии эозинофилов. Клинически псориаз не сочетается с Th2-болезнями (современная, но не окончательная концепция), такими как атопический дерматит или крапивница, и при нем крайне редко можно увидеть вторичные инфекции — бактериальную или вирусную. Генетическая или семейная основа псориаза давно доказана клиническими наблюдениями. Например, при близнецовой монозиготной конкордантности риск развития псориаза составляет 70%, при наличии псориаза у обоих родителей — 50%, у одного родителя — 16%, а при отсутствии псориаза в семье все равно его развитие возможно с риском в 4%.

Существует точка зрения, что патогенез псориаза может быть связан с нарушением иммунной толерантности к кожным микроорганизмам в составе собственной микробиоты. Псориаз, как известно, ассоциируется с более высокой частотой развития болезни Крона и пародонтита, этих двух заболеваний, которые связаны с нарушением толерантности и аномальной иммунной активацией в ответ на микробиоту кишечника и, соответственно, слизистой оболочки полости рта. Помимо этого, каплевидный и вульгарный, или бляшечный, псориаз ассоциируются с колонизацией *Streptococcus pyogenes*. Хотя исследования показывают относительное увеличение в микробиоте количества *Streptococcus* и *Staphylococcus* и уменьшение *Malassezia* и *Cutibacterium*, они различаются по методам отбора образцов и способам анализа микроорганизмов. Таким образом, на сегодняшний день не доказано точных ассоциаций между микробами и псориазом. Также остается неясным, имеют ли изменения в составе микроорганизмов причинно-следственную связь с псориазом или являются просто следствием воспалительного микроокружения. Для определения микробиомных признаков псориаза, вероятно, необходимы методы, позволяющие проводить анализ микробиома кожи на уровне штаммов, а не видов. Будущие исследования могут привести к появлению новых диагностических тестов и новых методов лечения, таких как применение пробиотиков или бактериальная трансплантация.

Псориаз представляет собой большую медико-социальную проблему, у подавляющего большинства пациентов (75%) его дебют происходит в детском и молодом возрасте. В структуре обращаемости преобладают пациенты с тяжелыми формами заболевания и числом рецидивов до че-

тырех раз в год и более, что формирует значимо пониженное качество жизни и приводит к нарушениям психического статуса. Наконец, в противоположность бытующему мнению, что «кожные» больные не умирают от своих болезней, существуют доказательства, что в целом пик смертности больных псориазом приходится на 3–4 года раньше пика смертности в общей популяции.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, каждый пятый человек на Земле страдает аутоиммунным заболеванием, коих насчитывается более 80 наименований. Наиболее значимыми среди них с точки зрения как тяжести недуга, инвалидизирующего течения, сниженного качества жизни, так и общих финансовых затрат признаны шесть: ревматоидный артрит, сахарный диабет (СД) 1-го типа, системная красная волчанка, рассеянный склероз, болезнь Крона и «наш» псориаз.

В различных уголках мира псориаз встречается с различной частотой. Больше всего больных на севере Европы, в скандинавских странах, где псориазом страдают около 7% населения. А специальными экспедиционными исследованиями было установлено, что аборигены южноамериканского континента вообще не болеют псориазом. И дело тут, конечно, не в климато-географических различиях, а скорее в этнических. Среди жителей европейских стран и Северной Америки псориаз встречается как максимум у каждого пятого. Считается, что в мире на сегодняшний день псориазом страдают около 125 млн человек, а сама болезнь является одним из основных факторов инвалидности, связанных с кожными заболеваниями.

Конечно, псориаз по-разному возникает и развивается у людей с разным цветом кожи. Известно, например, что он чаще регистрируется у светлокожих (I–II фототипы по Фицпатрику) по сравнению с людьми с более темным цветом кожи (IV–V фототипы). Например, во время моей работы в Африке дерматологом в течение трех лет, на амбулаторном приеме было зарегистрировано лишь три случая «местного» псориаза. С другой стороны, псориазический артрит с большим количеством пораженных суставов чаще встречается у темнокожих пациентов. Шансы возникновения этого хронического заболевания кожи различны в зависимости от возраста, пола, расы и этнической принадлежности. Связи между социально-демографическими факторами и активностью приобретенной и врожденной иммунности регулируются генами и некоторыми эпигенетическими факторами. Изменения микробиоты кишечника и кожи также играют важную посредническую роль в формировании степени тяжести и течения псориаза у людей различного расового и этнического происхождения, разной культурно-социальной среды.

Конечно, эпидемиологическая статистика не отличается абсолютной точностью, особенно если иметь в виду этнические вариации, миграцию населения, индивидуальную тяжесть клинических проявлений и мотивацию поиска медицинской помощи, финансовую составляющую и ангажированность исследований, как и прочие другие сопутствующие влияния.

В очень общих чертах этапы патогенеза псориаза на сегодняшний день можно описать на счет «раз, два, три». На счет «раз» — рождается человек с генетической предрасположенностью к развитию псориаза, с особой врожденной гипериммунностью. На счет «два» — с первых моментов жизни человек сталкивается с триггерным воздействием, запускающим активацию хелперной системы (адаптивная иммунность) с доминированием Th1- и Th17-субпопуляций лимфоцитов. В результате на счет «три» патофизиологическое межклеточное взаимодействие приводит к эпидермальной пролиферации с потерей дифференцировки кератиноцитов и формированию той самой псориазической бляшки. Триггеры псориаза, как воздействие факторов внутренней или внешней среды, не без участия эпигенетического механизма, не являются специфичными для псориаза. Ими могут быть инфекции, стрессы, коморбидности, лекарства, климат, алкоголь, курение и многое, многое другое, что, естественно, нельзя назвать этиологией псориаза. По мнению как самих пациентов, так и врачей первое место среди них принадлежит стрессам и переживаниям. На память приходит яркий пример из давнего наблюдения за женщиной, которая лечилась от псориаза в нашей клинике методом лечебного голодания, или разгрузочно-диетической терапии (РДТ). После завершения цикла 2-недельного полного голодания и такого же восстановительного периода ее кожа на 100% очистилась от псориазических высыпаний. Это «счастливое выздоровление» продолжалось 10 дней и прервалось тяжелым обострением с развитием эритродермии как последствием сильного стресса через двое суток после трагической гибели отца пациентки.

Это было давно. А сегодня мы имеем научные доказательства стресс-зависимых обострений псориаза. Было проведено исследование с индуцированием псориазического поражения в ксенотрансплантатах здоровой кожи человека у мышей ($n=25$). После достижения ремиссии поражения с помощью местного дексаметазона мыши подвергались стрессу либо шумовому, либо с использованием приманки в течение 24 ч. Рецидив псориазических поражений отслеживался в течение последующих 14 дней. Примечательно, что звуковой стресс привел к рецидиву псориазоподобных поражений во всех ксенотрансплантатах кожи человека в течение 14 дней. Это сопровождалось развитием кожных явлений, ассоциирующихся с псориазом, включая увеличение толщины эпидермиса, экспрес-

сию K16, пролиферацию кератиноцитов, экспрессию антимикробных пептидов и иммунную активацию интраэпидермальных клеток. Дальнейший анализ показал, что шумовой стресс значительно увеличивает присутствие иммунных клеток в коже и повышает уровень провоспалительных медиаторов, таких как CXCL10, ИЛ-22, ИЛ-15, ИЛ-17A/F, ИФН- γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α . Кроме того, повышались биомаркеры нейрогенного воспаления, такие как фактор роста нервов (NGF) и субстанция P (SP). Стресс также привел к повышению уровня триптазы, указывающей на активацию тучных клеток, и увеличению экспрессии NK-1R (рецептор для SP). Психоэмоциональный стресс вызывает высвобождение провоспалительных нейропептидов, таких как SP, что приводит к нейрогенному воспалению кожи путем активации иммунных клеток. Исследователи пошли дальше — они проверили эффективность апрепитанта (антагонист противорвотного рецептора нейрокина-1) в предотвращении рецидива псориаза, вызванного стрессом. Оказалось, что апрепитант предупредил развитие рецидива в 80% случаев и нормализовывал большинство маркеров воспаления. Таким образом, по мнению авторов, апрепитант обнаруживает большие перспективы в качестве потенциальной терапии обострений псориаза, вызванных стрессом, а его комбинации с другими методами лечения могут оказаться еще более эффективными. Это исследование еще раз подчеркивает сложнейшую связь между нервной системой и иммунным ответом при псориазе. Не зря раньше говорили, что все болезни от нервов.

Согласно результатам многих исследований, у подавляющего большинства пациентов развитие псориаза сочетается с коморбидностями, которые весьма многочисленны. К ним относятся псориатический артрит, частота которого достигает 40%, и псориатическая онихия, наблюдающаяся тоже у более чем 40% по крайней мере российских больных псориазом. Принадлежащие к Th1-иммунопатогенезу болезнь Крона и язвенный колит также в 7 раз чаще диагностируются в семьях больных псориазом по сравнению со здоровым контролем. Ожирение и артериальная гипертензия достигают более 20% сочетанности у больных псориазом. СД и сердечно-сосудистые заболевания встречаются в 2,5 раза чаще при псориазе, чем у людей без такового. В целом метаболический синдром шестикратно превышает коморбидную диагностику у больных псориазом при сравнении с группой контроля. По данным одного недавнего исследования, самыми частыми коморбидностями (у американских больных псориазом) были сердечно-сосудистые заболевания (44,5%), артериальная гипертензия (36,5%) и гиперлипидемия (23,0%). Все варианты депрессивных состояний диагностируются у 60% больных псориазом. Даже

хронические периодонтиты в 3 раза чаще наблюдаются при псориазе, чем у людей без такового. В основе такого коморбидного сочетания, в отличие от случайного (например, сифилис и насморк одновременно), лежат, скорее всего, то самое системное воспаление и схожесть патофизиологии, характерные для всех вышеперечисленных примеров. По-видимому, именно по этой причине пик смертности больных псориазом от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на несколько лет раньше, чем у людей без псориаза. Метаболический синдром, по мнению многих исследователей, считается основной коморбидностью при псориазе, поэтому ряд авторов вообще предлагают включить обследование пациента на метаболический синдром в задачу дерматолога.

Патогенез псориаза

Как уже говорилось, псориаз сегодня классифицируется как иммуноопосредованное или аутовоспалительное заболевание. Некоторые даже склонны называть его аутоиммунным процессом. Как бы там ни было, участие иммунной системы в патогенезе псориаза происходит преимущественно через интерлейкиновое взаимодействие. ИЛ играют важнейшую роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, регулируя различные аспекты функции иммунных клеток, что делает их ключевыми игроками в поддержании иммунного гомеостаза как для защиты от патогенов, так и в процессе развития заболеваний. Значение дисрегуляции ИЛ при дерматологических заболеваниях (читай — при псориазе) сегодня стало общепризнанным, а aberrантная передача сигналов ИЛ уже рассматривается как краеугольный камень патофизиологии. Продуцируемые иммунными клетками, эти ИЛ образуют «неправильные» регуляторные сети, которые формируют воспалительные процессы, приводящие к повреждению тканевого гомеостаза, то есть к болезни. Растущие знания в этой области привели к появлению и развитию таргетной биологической терапии, нацеленной на конкретные провоспалительные ИЛ. Такой общий взгляд на механизмы иммуноопосредованных заболеваний (читай — псориаз) заставляет понимать эти заболевания (читай — псориаз) как системные процессы.

На сегодняшний день ИЛ классифицируются числовым рядом от ИЛ-1 до ИЛ-38, и каждый из них имеет свой уникальный источник и функцию.

В центре патогенеза вульгарного псориаза и псориатического артрита находятся цитокины Th17, в частности ИЛ-23 и ИЛ-17, которые вызывают ускоренную пролиферацию и нарушенную дифференцировку кератиноцитов, характерную для псориатических бляшек и называемую паракератозом. ИЛ-23 играет ключевую роль для дифференцировки и поддержания клеток Th17, которые в свою очередь продуцируют ИЛ-17А и другие провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-22.

Согласно современным клиническим рекомендациям, патологический процесс при псориазе запускается через представление антигена иммунной системе дендритными антигенпрезентирующими клетками (клетки Лангерганса) с последующей стимуляцией выброса Т-клетками ИЛ-12

и ИЛ-23, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на Th1 и Th17.

Наше понимание антигенпрезентирующих клеток при патологических состояниях кожи значительно улучшилось за последнее десятилетие отчасти благодаря более точному определению поверхностных маркеров различных подмножеств антигенпрезентирующих клеток в нормальной и воспалительной среде. Параллельно с этим постоянно растет понимание центральной роли антигенпрезентирующих клеток и аутоиммунных процессов в патомеханизме псориаза.

Провоспалительная роль клеток Лангерганса в патогенезе псориаза была обнаружена на молекулярном уровне, где существует возможность формирования положительной обратной связи между кератиноцитами, клетками Лангерганса и Т-клетками. После активации STAT3 в кератиноцитах клетки Лангерганса начинают секретировать ИЛ-23, что в свою очередь приводит к выработке ИЛ-17 Т-клетками, удержанию клеток Лангерганса в эпидермисе и дальнейшему высвобождению ИЛ-17. Похоже, такой механизм и лежит, по меньшей мере частично, в основе персистенции аутоиммунного псориазического воспаления. Вполне естественно, что развитие псориаза не может быть просто объяснено презентацией аутоантигена у предрасположенного индивидуума. Тонкая настройка сложного взаимодействия между врожденными и адаптивными звеньями иммунной системы допускает возможность идентифицировать индивидуальные клинические особенности заболевания. Существуют данные, которые позволяют говорить о том, что врожденные механизмы более значимы у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями псориаза и системными коморбидными заболеваниями, в то время как при клинической картине легкой степени более важны механизмы адаптивного иммунитета. Все это вместе взятое может иметь очень важное значение при поиске и разработке новых терапевтических мишеней.

Итак, Th1- и Th17-субпопуляции Т-лимфоцитов экспрессируют гены, ответственные за синтез и последующий выброс в ткани большого числа разнообразных медиаторов воспаления. В частности, Th1 преимущественно стимулирует иммунные реакции путем избыточного выброса ИЛ-2, ИФН- γ и ФНО- α . В свою очередь Th17 отвечает в организме как за защиту от разнообразных патогенных агентов (данное действие реализуется через выработку ИЛ-21 и ИЛ-22), так и за тканевое воспаление (соответственно через ИЛ-17 и ИЛ-23). В результате стимуляции процессов тканевого воспаления возникает активация и гиперпролиферация кератиноцитов. Последние, действуя по принципу обратной связи, сами способствуют дальнейшему образованию в коже провоспалительных ци-

токинов и хемокинов, что приводит к акантозу и нарушению дифференцировки кератиноцитов эпидермиса.

Сегодня все больше данных свидетельствуют о том, что гиперпролиферация и нарушенная дифференцировка кератиноцитов являются скорее следствием, чем причиной иммунной активации при псориазе, а кератиноциты играют центральную роль в переплетении врожденных и адаптивных иммунных реакций при развитии псориаза. Кератиноциты участвуют в начальной фазе появления псориазных высыпаний, экспрессируя хемотаксический фактор химерин, который приводит к миграции дендритных клеток в очаг развивающегося псориазного поражения кожи. Некоторые провоцирующие факторы, такие, например, как механические повреждения эпидермиса, способствуют избыточной продукции кератиноцитами антимикробных пептидов, которые обладают способностью образовывать комплекс с собственной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и действовать, таким образом, как сильные активирующие факторы для дендритных клеток и секреции ИФН- α в псориазной коже. Например, кателицидин (антимикробный пептид LL37) может активировать компоненты врожденного иммунитета в кератиноцитах, среди которых представитель семейства ИЛ-1 ИЛ-36 γ обладает высокой экспрессией в псориазной коже и увеличивает продукцию хемокинов CXCL8, CXCL1, CXCL10 и CCL20, а также цитокинов ИЛ-6, G-CSF и GM-CSF в кератиноцитах. Эти хемоаттрактанты привлекают и индуцируют активность иммунных клеток, таких как мигрирующие дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и Т-киллеры, на ранней стадии псориаза. ИЛ-36 γ может также приводить к пролиферативным реакциям в кератиноцитах. И это еще не все. Кератиноциты, являясь основным типом клеток при псориазе, экспрессируют ИЛ-17R, а набор генов ИЛ-17 от кератиноцитов широко представлен в транскриптоме псориаза. ИЛ-17 индуцирует пролиферацию и дальнейшую выработку антимикробных пептидов (дефензинов, кателицидинов) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) в кератиноцитах, и в результате эти производные воздействуют обратно на дендритные и Т-клетки, создавая активный замкнутый круг. Кроме того, ИЛ-23, продуцируемый кератиноцитами, сам по себе может индуцировать продукцию ИЛ-17 Т-клетками, поддерживая, таким образом, хроническое воспаление кожи. Кератиноциты участвуют в презентации растворимых антигенов CD8⁺ Т-клеткам через молекулы HLA-C, которые могут считаться также едва ли не центральным фактором воспалительных взаимосвязей при бляшечном псориазе.

Конечно, понимание патогенеза псориаза совершенствуется с течением времени. Если до 80-х годов прошлого века псориаз рассматривался