СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПСОРИАЗЕ*

Рахат Назаров,
заведующий Научно-клиническим кожно-венерологическим отделением Центрального кожно-венерологического госпиталя Дирекции центров инфекционных болезней, доктор медицинских наук

Атабай Ташлиев,
ведующий научный сотрудник Научно-клинического кожно-венерологического отделения Центрального кожно-венерологического госпиталя Дирекции центров инфекционных болезней, кандидат медицинских наук

Дурсун Овезова,
научный сотрудник Научно-клинического кожно-венерологического отделения Центрального кожно-венерологического госпиталя Дирекции центров инфекционных болезней

Огулмяхри Гылычныязова,
младший научный сотрудник Научно-клинического кожно-венерологического отделения Центрального кожно-венерологического госпиталя Дирекции центров инфекционных болезней

Аннотация

Псориаз – является хроническим иммуноассоциированным заболеванием мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. У 30% больных псориаз сопровождается развитием псориатического артрита (ПсА), который может стать причиной инвалидности пациентов и утраты функции со стороны структур опорно-двигательного аппарата. Псориазом страдают 2-3% населения. В большинстве случаев манифестация псориаза происходит в молодом социально активном возрасте, что неблагоприятно сказывается на качестве жизни больного. В настоящее время структура коморбидных псориазу состояний включает сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, онкологические заболевания, метаболический синдром, инсулинорезистентность и сахарный диабет, дислипидемию, психиатрическую коморбидность, нейроэндокринные нарушения, заболевания гепатобилиарной системы. С учетом разнообразия форм псориаза лечение, выбор метода терапии зависит от тяжести псориатического процесса, коморбидности, психосоциальной нагрузки, связанной с заболеванием, безопасности и предпочтениях пациента. Для лечения псориаза используют разнообразные методы, включая топические препараты, фототерапию, лечение системными и генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: псориаз, артрит, многофакторность, иммуноассоциированный, иммунитет, интерлейкин, фактор некроза опухоли - альфа (ФНО-α), кератиноциты, гены, наследственность, коморбидный, физиотерапия, фототерапия, генно-инженерные биологические препараты.

Псориаз – является хроническим иммуноассоциированным заболеванием мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующимся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их

* Ташлиев А. e-mail: tashliyev@mail.ru

дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата (Псориаз. Клинические рекомендации, 2020).

Эпидемиология

Псориазом страдают 2-3% населения. Распространенность псориаза в мире варьирует в зависимости от регионов. Наиболее подвержены заболеванию жители Кавказа и Скандинавии. В большинстве случаев манифестация псориаза происходит в молодом социально активном возрасте, что неблагоприятно сказывается на качестве жизни больного. Среди детей дерматоз встречается чаще у девочек, чем у мальчиков. Псориаз может возникнуть у новорожденных и у детей грудного возраста. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Дебют заболевания в большинстве случаев происходит: до 10 лет – у 11,6%, до 20 лет – у 46%, до 30 лет – у 61,6%. Выделяют два пика заболеваемости: у мужчин – 27,5 и 54,5 года; у женщин – 15,5 и 54,5 года. По данным нескольких исследований, у 35-50% пациентов дерматоз имеет среднее и тяжелое течение. У 30% больных псориаз сопровождается развитием псориатического артрита (ПсА), который может стать причиной инвалидности пациентов и утраты функции со стороны структур опорно-двигательного аппарата (Man, Man, Elias, 2015; Gladman et al. 2005; Menter, Gottlieb, Feldman et al., 2008).

Сегрегационный анализ распределения больных в семьях свидетельствует о мультифакториальном наследовании псориаза, при этом генетический и средовой компоненты составляют соответственно 60–70% и 30–40%. Возможны формы наследования псориаза по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью гена (Parisi et al., 2013).

Этиология и патогенез

Этиология псориаза неизвестна. В патогенезе заболевания значительная роль отводится генетическому фактору. В пользу этого свидетельствует более высокая частота возникновения заболевания среди родственников больных, превышающая среднюю в популяции, а также более высокая конкордантность монозиготных близнецов (35–72%) по сравнению с дизиготными (12–30%). Наследственность псориаза оценивается в 60–90%, являясь одним из самых высоких показателей среди мультифакториальных заболеваний генетической природы. Основным маркером гиперпролиферации кератиноцитов в псориатических очагах является повышенная экспрессия белка Ki67 и кератинов 6, 16 и 17 типов, обеспечивающих гиперплазию эпидермиса с нарушением дифференцировки эпителиоцитов и развитие воспалительной реакции в дерме. Субпопуляция Т-лимфоцитов – Th17 играет основную роль в развитии воспалительного процесса при псориазе.

В очагах псориаза кератиноциты базального слоя достигают поверхности кожи в течение 6–8 дней, тогда как в здоровой коже процесс созревания занимает около 40 дней. Некоторые гены, экпрессируемые в норме только в базальном слое (гены, кодирующие интегрины) кожи, пораженной псориазом, экспрессируются в утолщенном шиповатом слое. В зернистом слое экспрессируются: ассоциированный с псориазом белок, связывающий жирные кислоты (FABP5), филлагрин (FLG), корнеодесмосин (CDSN), белки, участвующие в формировании рогового слоя (CE), и др., которые также могут избыточно экспрессироваться и в роговом слое. Кератиноциты у больных псориазом продуцируют множество белков – S-100-белки (A7–A9, A12), кодируемые генами EDC, а также бета-дефензины (CAM-1, CD40, IL-8, IP-10 и HLA-DR. Синтезируются и митогены эндотелиальных клеток (VEGF, PDGF), приводящие к индукции ангиогенеза. Следовательно, воспаление в коже индуцируется продуктами, синтезируемыми кератиноцитами (Асхаков, Воронкова, 2014).

Опубликованы данные об ассоциации и сцеплении по 20 геномным локусам с различными формами псориаза, а внутри этих локусов установлен ряд генов и хромосом, имеющих отношение к предрасположенности к псориазу и кодирующих участников сигнальных путей, играющих роль в реакциях адаптивного и врожденного иммунитета, барьерной функции кожи. Самым первым генетическим локусом, ассоциированным с псориазом, был ген HLAC, получивший название PSORS1. Последние данные свидетельствуют о том, что HLA-CW6-аллель локуса PSOR1 и HLADR7 являются основой генетической детерминантной предрасположенности к псориазу.

Также изучается ассоциация псориаза с мутациями в генах адаптивного иммунитета, вовлеченными в реализацию сигнальных путей с участием Th-лимфоцитов: генах интерлейкинов (IL)-12B, -13, -23A, рецепторов IL-23R, IL-28RA. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена IL-13 с риском развития псориаза и псориатического артрита. Недостаточная экспрессия продукта приводит к повышению активности макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов. Получены доказательства влияния генетической компоненты на барьерную функцию кожи: 45 генов хромосомного региона 1q21, расположенного в области локуса PSORS4, кодируют эпидермальный комплекс дифференцировки (EDC), который играет ведущую роль в функционировании эпидермальных клеток. Многие гены EDC участвуют в формировании псориатических высыпаний. В образцах пораженной кожи обнаружены также цитокины IL-17, IL-20 и IL-22, продуцируемые клетками Th17. Установлено, что мутации в гене IFIH1 являются ключевыми в развитии иммуноопосредованных заболеваний. Известные биологические функции IFIH1 подтверждают его роль при псориазе. IFIH1 является интерферон-индуцированной геликазой РНК, влияющей на рост, дифференцировку и апоптоз клеток, и вовлечена в распознавание РНК-содержащих вирусов. Установлено, что экспрессия IFIH1 значительно увеличена в эпидермальных клетках псориатических бляшек по сравнению со здоровой кожей. Обнаруженные дермальные гамма-дельта Т-клетки также вовлечены в иммунный процесс и играют более важную роль, чем Th1 и Th17 клетки. Указанные исследования раскрыли основные звенья патогенеза псориаза и дали возможность разработать биологические препараты (Bataille, Lens, Spector, 2012).

Обнаружены в больших количествах окисленные липопротеины низкой плотности в псориатических бляшках, нарушения метаболизма незаменимых жирных кислот, липопротеинов, гиперпродукция свободных радикалов и оксида азота, участвующих в процессе кератинизации. У больных тяжелой формой псориаза по сравнению с общей популяцией в 1,9 раза повышен риск развития хронического заболевания почек.

В патогенезе псориаза установлена также генетическая детерминация нарушений липидного и углеводного видов обмена. Показано, что метаболический синдром и гиперлипидемию у больных псориазом выявляют гораздо чаще, чем в среднем в популяции. Отмечена высокая частота атеросклероза и, как следствие, сердечно-сосудистых осложнений. Хроническое воспаление и генетические детерминанты могут быть потенциальными биологическими связями, лежащими в основе этой ассоциации. Предполагается, что провоспалительные цитокины способствуют как формированию псориаза, так и атерогенезу, периферической резистентности к инсулину, развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа.

Henseler T. и Christophers E., проанализировав данные о сопутствующих заболеваниях более чем 40 000 пациентов с псориазом, сообщают, что некоторые системные расстройства, такие как диабет, сердечная недостаточность и ожирение, встречаются значительно чаще у пациентов с псориазом, чем у контрольных субъектов. Результаты еще одного глобального исследования, посвященного оценке распространенности сердечно-сосудистых факторов риска у 127 706 пациентов с легким псориазом и 3854 пациентов с тяжелым псориазом,

показали, что с псориазом оказались связаны множественные сердечно-сосудистые факторы риска: диабет, гипертония, гиперлипидемия, ожирение и курение. При этом ключевые компоненты метаболического синдрома были сильнее связаны с тяжелым псориазом, чем с легким. У больных распространенным псориазом при сочетании с метаболическим синдромом отмечаются абдоминальное ожирение, гиперлептинемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, высокий окислительный потенциал с повышением липидной пероксидации и снижением активности антиоксидантных систем крови, а также повышенная активность провоспалительных цитокинов.

В настоящее время структура коморбидных псориазу состояний включает сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, онкологические заболевания, метаболический синдром, инсулинорезистентность и сахарный диабет, дислипидемию, психиатрическую коморбидность, нейроэндокринные нарушения, заболевания гепатобилиарной системы.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных псориазом примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции (48–59%). Важно отметить, что развитие НАЖБП у пациентов с псориазом, по-видимому, происходит независимо от приема потенциально гепатотоксичных антипсориатических препаратов, таких как метотрексат и анти-TNF-агенты. Результаты нескольких исследований показывают, что сочетание псориаза и НАЖБП может усугубить течение обеих патологий и способствовать развитию фиброза печени (Lindsay, Fraser, Layton et al., 2009.

Диагностика

Диагноз псориаза устанавливают на основании клинической картины заболевания. Пациенты жалуются на наличие высыпаний, чувство стягивания кожи, может беспокоить зуд различной степени интенсивности.

Для постановки диагноза основным является проведение визуального осмотра кожных покровов пациента. Высыпания характеризуются наличием псориатической триады, которая представляет собой последовательно возникающие при поскабливании папулезных высыпаний феномены: стеаринового пятна (при легком поскабливании папулы наблюдается усиление шелушения, придающего поверхности папул сходство с растертой каплей стеарина); терминальной пленки (появление после полного удаления чешуек влажной, тонкой, блестящей, просвечивающей поверхности элементов); точечного кровотечения (появление после осторожного соскабливания терминальной пленки точечных, не сливающихся между собой капелек крови).

Лечение

С учетом разнообразия форм псориаза выбор метода терапии зависит от тяжести псориатического процесса, коморбидности, связанной с заболеванием психосоциальной нагрузки, безопасности и предпочтениях пациента. Для лечения псориаза используют разнообразные методы, включая топические препараты, фототерапию, системное лечение. Для лечения легкой формы псориаза, ограниченных высыпаний пациентам рекомендуется наружная терапия.

Наружная терапия

Топические глюкокортикостероидные средства – применяются (в виде мазей, кремов, спреев или лосьонов) при любых формах псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими наружными или системными средствами.

Для лечения псориаза более широко используется синтетический аналог 1,25-дигидроксихоликальциферола (витамина D3) — кальципотриол. Механизм действия

кальципотриола основан на взаимодействии со специфическими рецепторами в кератиноцитах, что вызывает торможение пролиферации, ускоряет морфологическую дифференцировку псориатических клеток, ингибирует активность интерлейкина-1, снижает продукцию интерлейкина-2, то есть оказывает влияние на патогенетические механизмы возникновения псориаза.

Применяются препараты, содержащие цинк пиритион активированный (аэрозоль, крем, мазь, шампунь). В стационарную стадию пациентам с плотными инфильтрированными бляшками рекомендуется ихтаммол, нафталанская нефть, деготь березовый, при псориазе волосистой части головы - клобетазол шампунь. В зарубежных клинических рекомендациях под местной терапией подразумевают применение также ретиноидов (тазаротен), дитранола и топических ингибиторов кальциневрина.

Фототерапия

Рекомендованы методы средневолновой фототерапии (УФВ/УФВ-311) и методы ПУВА-терапии. Методы УФВ-терапии не требуют использования фотосенсибилизаторов и могут применяться у детей. Методы ПУВА-терапии основаны на сочетанном применении фотосенсибилизаторов группы псораленов и длинноволнового УФ-излучения с длиной волны 320-400 нм (Псориаз. Клинические рекомендации, 2020).

Системная терапия

Проводится при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза. Общепринятые средства системной терапии – цитостатические препараты (метотрексат, ацитретин, циклоспорин и др.) назначаются преимущественно в период прогрессирования заболевания. В последующем, в тяжелых случаях, проводится поддерживающая терапия.

При отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению пациентам с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) рекомендуются селективные иммунодепрессанты (ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт, блокатор янус-киназ тофацитиниб), а также иммунодепрессанты, являющиеся генноинженерными биологическими препаратами по способу производства, – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ингибиторы интерлейкина.

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб блокирует активность ФНО-α – провоспалительного цитокина, играющего одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза.

Апремиласт (селективный иммунодепрессант) - ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), который действует внутри клетки, модулируя провоспалительные и противовоспалительные медиаторы, которые участвуют в патогенезе псориаза и псориатического артрита (ПсА). Рекомендуется для лечения тяжелого и среднетяжелого бляшечного псориаза пациентам, которым показано назначение системной терапии. Комбинированное применение апремиласта и УФВ 311 терапии может быть использовано для повышения эффективности терапии.

Гуселькумаб - моноклональное человеческое антитело, которое селективно связывается с белком интерлейкина 23 (ИЛ-23) с высокой специфичностью и аффинностью. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе связаны с блокадой цитокинового пути ИЛ-23. Гуселькумаб рекомендуется для лечения тяжелого и среднетяжелого бляшечного псориаза пациентам, которым показано назначение системной терапии.

Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкин 17А из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ-17А участвует в патогенезе псориаза посредством стимуляции пролиферации и стимуляции кератиноцитов, а также в патогенезе псориатического артрита. Иксекизумаб показан взрослым пациентам с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени.

Инфликсимаб представляет собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, которое с высоким сродством связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНОα. Препарат показан для лечения взрослых больных псориазом при отсутствии клинического эффекта от применения других системных методов терапии либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению, а также для лечения, активного прогрессирующего псориатического артрита.

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А. У больных псориазом использование нетакимаба сопровождается угасанием явлений воспаления и гиперкератоза в коже, достоверным снижением уровня С-реактивного белка и СОЭ.

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело (иммуноглобулин G1), которое селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин - интерлейкин-17А. Следствием лечения секукинумабом является уменьшение выраженности покраснения, уплотнения и шелушения кожи, что наблюдается в очагах поражения при бляшечном псориазе.

Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Тофацитиниб показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

Устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k, которое обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат показан для лечения взрослых со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Цертолизумаба пэгол - ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) - основного цитокина, поддерживающего воспалительный процесс при псориатическом артрите и псориазе. Показан взрослым с вульгарным псориазом умеренной и высокой степени активности, которым показана системная терапия, в том числе пациентам с псориатическим артритом. Цертолизумаба пэгол может назначаться на протяжении всей беременности, а также во время грудного вскармливания.

Этанерцепт – ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) – показан взрослым с псориазом средней или тяжелой степени тяжести. Комбинированное применение этанерцепта и УФВ-311 терапии может быть использовано при снижении терапевтического ответа на монотерапию этанерцептом.

Критериями эффективности терапии псориаза являются сроки наступления клинического эффекта, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Индекс площади и тяжести псориатических поражений (Psoriasis Area and Severity Index [PASI]) остается базовым стандартом в дерматовенерологии и применяется для оценки тяжести псориаза и эффективности проводимой терапии.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в стационарную и регрессирующую стадии заболевания, а также в период ремиссии. Ериной И.А. показана

эффективность иловой среднесульфидной грязи у больных псориазом в сочетании с хлоридно-натриевыми ваннами с минеральной водой и климатическими факторами. Аюуш Цогцэцэг установлено нормализирующее действие химических элементов грязи на иммунологические и морфологические показатели у больных псориазом. После ежегодного лечения в течение 3-х лет стойкая клиническая ремиссия была достигнута у 85-96% больных.

Хороший лечебный эффект достигается при лечении псориаза на бальнеологическом курорте Арчман. Арчманская вода относится к классу сероводородных, слабоминерализованных и субтермальных. В ее составе – 24 элемента, входящих в периодическую таблицу системы Менделеева. А.А. Муравенко разработана технология поэтапного лечения больных псориазом с применением физиотерапевтических процедур курорта Арчман (Муравенко, 2020).

ВЫВОДЫ

По последним данным по изучению патогенеза псориаз нередко приводит к инвалидности. При лечении легкого псориаза для купирования основных симптомов заболевания достаточно местной терапии. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом нуждаются в скрининге сопутствующей патологии и системной терапии. Благодаря появлению инновационных биологических препаратов появилась возможность значительного удлинения периода ремиссии псориаза, что является определенным достижением в лечении этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bataille V, Lens M, Spector TD.* The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Sep;26(9):1067-73.
2. *Gladman D, et al.* Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome, Ann. Rheum. Dis. 2005; 64:ii14.d.
3. *Lindsay K., Fraser A., Layton A. et al.* Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. Rheumatology (Oxford). 2009;48 (5): 569–72.
4. *Man MQ, Man G, Elias PM.* Could psoriasis be preventable? Dermatologica Sinica. 2015;33(4):243–244.
5. *Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J. Am. Acad. Dermatol. 2008; 58:826-850.
6. *Parisi R, et al.* Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. J. Invest. Dermatol. 2013;133:377-385.
7. *Асхаков М.С., Воронкова Е.Б.* Особенности генетического фактора в наследовании полигенных заболеваний кожи. Актуал. вопр. дерматовенерол., косметол. и курортол.: сб. матер. – Ставрополь, 2014. С. 40–43.
8. *Муравенко, А.А.* Природные факторы курорта Арчман в лечении и реабилитации больных псориазом. Актуальные проблемы санаторно-курортного лечения: сб. науч-практич. работ, посвящённых 40-летию ОАО «Белагроздравница» и 25-летию филиала Санаторий «Радон» ОАО «Белагроздравница». УО «Гродненский гос. Мед. университет». – Гродно, 2020. С. 252-256.
9. Псориаз. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Год утверждения:2020.