



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	5
Список сокращений и условных обозначений .....	6
<b>Глава 1. Определение, эпидемиология псориаза .....</b>	<b>8</b>
1.1. Эпидемиология псориаза .....	8
1.2. Эпидемиология псориатического артрита .....	11
<b>Глава 2. Генетика псориаза .....</b>	<b>13</b>
<b>Глава 3. Патогенез псориаза .....</b>	<b>23</b>
3.1. Иммунные клетки, участвующие в воспалении .....	23
3.2. Провоцирующие факторы псориаза .....	24
3.3. Аутоиммунное воспаление .....	25
3.4. Роль цитозольной дезоксирибонуклеиновой кислоты .....	26
3.5. Участие меланоцитов в развитии псориаза .....	27
3.6. Дендритные клетки .....	27
3.7. Т-лимфоциты .....	29
<b>Глава 4. Патоморфологические изменения кожи .....</b>	<b>40</b>
4.1. Бляшечный псориаз .....	40
4.2. Пустулезный псориаз .....	46
4.3. Псориатическая эритродермия .....	47
4.4. Непрямое иммуногистохимическое исследование кожи .....	47
<b>Глава 5. Клиническая картина .....</b>	<b>58</b>
5.1. Классификация псориаза по Международной классификации болезней .....	58
5.2. Клиническая классификация псориаза .....	60
5.3. Бляшечный (вульгарный, обыкновенный) псориаз .....	61
5.4. Пустулезный псориаз .....	73
5.5. Псориатическая эритродермия .....	85
5.6. Псориатическая ониходистрофия .....	87
5.7. Парадоксальный псориаз .....	97
5.8. Псориатический артрит .....	101
<b>Глава 6. Коморбидные заболевания .....</b>	<b>112</b>
6.1. Метаболический синдром .....	112
6.2. Поражения глаз при псориазе .....	116
<b>Глава 7. Диагноз и дифференциальный диагноз .....</b>	<b>119</b>
7.1. Определение периода заболевания .....	119
7.2. Дифференциальная диагностика .....	120
<b>Глава 8. Лечение псориаза .....</b>	<b>133</b>
8.1. Общие положения .....	133
8.2. Топическая терапия .....	135
<b>Глава 9. Небиологические системные препараты (базисные противовоспалительные препараты) .....</b>	<b>138</b>
9.1. Метотрексат .....	138

9.2. Ацитретин .....	143
9.3. Циклоспорин .....	145
<b>Глава 10. Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты («малые молекулы») .....</b>	<b>150</b>
10.1. Апремиласт .....	151
10.2. Тофацитиниб .....	153
<b>Глава 11. Генно-инженерная биологическая терапия .....</b>	<b>155</b>
11.1. Ингибиторы фактора некроза опухолей альфа .....	159
11.2. Ингибиторы интерлейкина-12/23 .....	168
11.3. Ингибиторы интерлейкина-17 .....	171
11.4. Ингибиторы интерлейкина-23 .....	182
<b>Глава 12. Физическая терапия больных псориазом .....</b>	<b>190</b>
<b>Глава 13. Лечение отдельных клинических форм .....</b>	<b>195</b>
13.1. Лечение псориатической эритродермии .....	195
13.2. Лечение пустулезного псориаза .....	197
13.3. Лечение ВИЧ-инфицированных больных псориазом .....	201
Список литературы .....	205

полнительную антигенную стимуляцию на лимфоидную ткань глоточного кольца (Sigurdardottir S.L. et al. The association of sore throat..., 2013; Sigurdardottir S.L. et al. The role of the palatine tonsils..., 2013; Weigle N., McBane S., 2013; Kimball A.B. et al., 2014).

### 3.3. АУТОИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Псориаз представляет Т-клеточно-опосредованное иммуновоспалительное заболевание (ИБЗ). Воспалительный процесс в коже и опорно-двигательном аппарате развивается в результате образования аутоагрессивных Т-лимфоцитов, которые и повреждают органы-мишени. Важную роль в дисрегуляции иммунного ответа отводят инфекционным антигенам. Ранее предполагали, что развитие псориаза после перенесенной стрептококковой инфекции глотки связано со структурной гомологией М-протеина *Streptococcus pyogenes* и белков кератиноцитов (кератин-6, пероксиредоксин-2, белок теплового шока-27), вызывающей перекрестные иммунные реакции (теория молекулярной мимикрии). Исследование периферической крови показало, что сенсибилизацией к гомологичному пептиду обладают только CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, а не CD4<sup>+</sup>-клетки. В то же время именно CD4<sup>+</sup>-лимфоциты первые мигрируют в кожу в самом начале формирования псориазической папулы. Инъекция CD4<sup>+</sup>-клеток, взятых из периферической крови пациентов с псориазом, в кожу экспериментальным иммунодефицитным мышам с пересаженной от больных псориазом интактной кожей приводило к развитию псориазических высыпаний (Nickoloff B.J., Wrono-Smith T., 1999; Valdimarsson H. et al., 2009; Besgen P. et al., 2010; Fry L. et al., 2013, 2015).

У больных псориазом в небных миндалинах и периферической крови повышено количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности «адресную» молекулу CLA. Наличие этого антигена на поверхности лимфоцитов служит причиной их специфической миграции в кожу и постоянного нахождения там (CLA, подобно якорю, удерживает Т-клетку). Более того, у больных псориазом на CLA-позитивных Т-лимфоцитах миндалин выявляется высокая экспрессия рецептора к IL23, играющего ключевую роль в процессе их дифференцировки в Th17 (Sigurdardottir S.L. et al. The association of sore throat..., 2013). Эти данные убедительно свидетельствуют, что лимфоидное глоточное кольцо (вторичный лимфоидный орган) при псориазе является источником эффекторных Т-лимфоцитов, мигрирующих в кожу (резидентные дермальные Т-лимфоциты). Воспалительный процесс в лимфоидной ткани глотки, наиболее часто вызываемый *Streptococcus pyogenes*, лишь стимулирует интенсивную пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, их выход в системный кровоток. О гематогенном распространении этих лимфоцитов можно судить по диссеминированному характеру высыпаний на коже при каплевидном псориазе.

### 3.4. РОЛЬ ЦИТОЗОЛЬНОЙ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В качестве наиболее вероятного аутоантигена, инициирующего иммунное воспаление при псориазе, рассматривают цитозольную ДНК. В норме молекула ДНК в клетке находится только в ядре, небольшие фрагменты присутствуют в митохондриях. В цитоплазме ДНК может встречаться при изменении проницаемости ядерной мембраны, механических или иммунных повреждениях, захвате кератиноцитами ДНК соседних разрушенных клеток. Посредством взаимодействия с различными внутриклеточными ДНК-сенсорами — сигнальными молекулами распознавания внеядерной ДНК [TLR9 (toll-like receptor — толл-подобный рецептор), белок AIM2 и др.] — цитозольная ДНК стимулирует продукцию кератиноцитами цитокина IL1 $\beta$  и IFN I и II типов плазмацитоидными ДК. Высвобождаемый IL1 $\beta$  индуцирует воспалительный процесс, а IFN через факторы транскрипции [STAT-1, -2, ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B (от англ. nuclear factor kappa B) и другие; STAT — преобразователь сигнала и активатор транскрипции (от англ. signal transducers and activators of transcription)] активируют большое количество IFN-стимулируемых генов, кодирующих медиаторы воспаления. Цитокин IL1 $\beta$  усиливает антигенпрезентирующие свойства ДК за счет синтеза антигенов системы HLA I и II классов. Кроме того, IFN I и II типов повышают экспрессию на поверхности миелоидных ДК коstimулирующих молекул — CD40, CD80, CD86, которые участвуют в активации Т-лимфоцитов, а также влияют на баланс Th1/Th2, способствуя развитию Th1-ответа (Dombrowski Y. et al., 2011; Paludan S.R., Bowie A.G., 2013; Chiliveru S. et al., 2014). Частая локализация псориазических высыпаний в области волосистой части головы, локтевых и коленных суставов может быть связана с травматизацией этих участков кожи и повреждением кератиноцитов, приводящим к выходу ДНК в цитозоль. Аналогичным образом объясняется развитие изоморфной реакции.

Важную роль в повышении иммуногенности цитозольной ДНК при псориазе играют антимикробные пептиды. В частности, кателицидин LL-37 — универсальный модулятор воспаления, образует в цитоплазме клетки комплекс с молекулой ДНК и способствует ее транспортировке в эндосомы, где локализуются ДНК-сенсоры TLR9. При этом мнения исследователей диаметрально противоположны. Одни авторы предположили, что антимикробные пептиды LL-37 играют роль аутоантигена и усиливают воспалительный процесс. У больных псориазом были выявлены сенсibilизированные к кателицидину Th17-клетки, количество которых коррелирует с тяжестью заболевания (Lande R. et al., 2014). Другие считают, что LL-37 тормозит развитие иммунного воспаления, снижая иммуногенность цитозольной ДНК и подавляя продукцию кератиноцитами хемокина CCL20 [Chemokine (C-C motif) ligand-20] — специфического аттрактанта Th17. Эту точку зрения подтверждает повышение

уровня кателицидина LL-37 в коже больных псориазом при ультрафиолетовом облучении или применении аналогов витамина D, сопровождающееся разрешением высыпаний (Chiliveru S. et al., 2014).

Таким образом, реакция врожденного иммунитета на цитозольную ДНК, направленная на элиминацию из организма чужеродного (инфекционного) антигена у больных псориазом, вследствие генетически детерминированных сбоев в работе иммунной системы может стать начальным этапом нарушений аутоотолерантности и развития аутоиммунного воспаления.

### 3.5. УЧАСТИЕ МЕЛАНОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

У носителей аллеля HLA-C\*0602 [human leukocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены, locus PSORS1 (6p21.33)] обнаружена наиболее высокая ассоциация с риском развития псориаза, воспроизводимая в различных популяциях. Этот аллель есть у более чем 60% больных псориазом (Gudjonsson J.E., Karason A. et al., 2003; Nair R.P. et al., 2006). A. Arakawa и соавт. (2015), исследуя кожу больных псориазом, обнаружили, что значительная часть (37%) цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) непосредственно контактирует с меланоцитами эпидермиса (см. рис. 4.31, 4.32) (Arakawa A. et al., 2015). Известно также, что в псориазных бляшках повышено количество меланоцитов (Wang C.Q.F. et al., 2013). Предположив, что при псориазе меланоциты являются мишенью аутоиммунного воспаления, Arakawa A. и соавт. исследовали антигены, представленные в этих клетках, и обнаружили вероятный аутоантиген. Они выявили меланоцитарный белок ADAMTSL5 (ADAMTS-like protein 5 – ADAMTS-подобный протеин-5), который при участии антигена HLA-C\*0602 вызывал образование аутоагрессивного клона CD8<sup>+</sup>-клеток и стимулировал их к продукции IL17 (так называемые Tc17-клетки), инициируя в коже псориазное воспаление. Исследователи отметили, что именно аллель HLA-C\*0602 вовлечен в развитие аутоиммунного ответа против меланоцитов, поэтому у носителей этого антигена высок риск развития псориаза (Arakawa A. et al., 2015).

Необходимо отметить, что идентификация меланоцитов в качестве клеточных мишеней псориазного иммунного ответа не объясняет механизм развития псориазных бляшек в области витилиго и депигментных участков кожи, практически лишенных меланоцитов.

### 3.6. ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

В настоящее время изучена роль отдельных субпопуляций иммунных клеток в патогенезе псориаза. В то же время моделирование общей схемы развития заболевания, последовательности событий, многочисленных и разнообразных эффектов межклеточных взаимодействий на всех этапах воспаления осуществляется во многом гипотетически.

Инициация иммунного ответа происходит в эпидермисе на ДНК-сенсорах кератиноцитов. Сигнал активации от кератиноцитов получают миелоидные ДК — клетки Лангерганса, которые находятся в тканях, выполняющих барьерную функцию (эпидермисе, эпителии кишечника и бронхов). Эти клетки за счет контактов своих отростков с другими клетками Лангерганса образуют на пути возможного внедрения патогенов разветвленную сеть. Появление чужеродного антигена/аутоантигена приводит к его поглощению клетками Лангерганса, последующей обработке (процессингу) и экспрессии антигенной детерминанты в комплексе с молекулами МНС<sup>1</sup> II класса на поверхности этих клеток (презентации антигена). При этом клетки Лангерганса перемещаются в дерму, где они вовлекают в воспаление плазмациитоидные ДК. Плазмациитоидные ДК встречаются в коже больных псориазом преимущественно на начальных этапах воспалительного процесса. Эти клетки секретируют значительные количества  $\alpha$ - и  $\beta$ -IFN, которые вызывают миграцию Т-лимфоцитов в формирующуюся псориазическую папулу (Albanesi C. et al., 2009).

Активация клеток Лангерганса после перемещения в дерму сопровождается их дифференцировкой в дермальные миелоидные ДК, изменением иммунофенотипа (наблюдается потеря специфического маркера CD207<sup>+</sup>/Langerin<sup>+</sup>), утратой фагоцитирующих свойств. Такие ДК, благодаря экспрессии хемокинового рецептора CCR7, мигрируют в регионарные лимфоидные органы (лимфоидное глоточное кольцо, лимфатические узлы), где в качестве антигенпрезентирующих клеток участвуют в антигенспецифической дифференцировке (созревании) наивных Т-лимфоцитов, обеспечивающих развитие адаптивного иммунного ответа (Berthier-Vergnes O. et al., 2005).

CD11c<sup>+</sup>-ДК представляют одну из наиболее многочисленных популяций, встречающихся в коже больных псориазом. Моноциты в значительном количестве мигрируют в дерму, накапливаются в основании псориазической папулы и дифференцируются в CD11c<sup>+</sup>-ДК. Увеличение численности CD11c<sup>+</sup>-клеток у больных псориазом наблюдается только в коже, а не в периферической крови, что свидетельствует об их интрадермальной дифференцировке. Эти клетки — основной источник синтеза ключевого цитокина воспаления — TNF $\alpha$  и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS). Фермент iNOS посредством образования окиси азота вызывает выраженную вазодилатацию сосудов дермы в области псориазических высыпаний (Krueger J.G., Bowcock A., 2005; Chong S.Z. et al., 2011; Wilsmann-Theis D. et al., 2013). Молекула CD11c является интегрином и осуществляет взаимодействие «клетка–клетка» при В- и Т-клеточной пролиферации. При лечении больных псориазом препаратом эфализумаб (антитела к CD11a, Раптив<sup>а</sup>) в коже значительно уменьшалось количество CD11c<sup>+</sup>-ДК, при этом снижение

---

<sup>1</sup> МНС — главный комплекс гистосовместимости (от англ. major histocompatibility complex).

числа CD11c<sup>+</sup>-клеток предшествовало уменьшению количества Т-лимфоцитов в инфильтрате и нормализации скорости пролиферации кератиноцитов. Динамика численности CD11c<sup>+</sup>-клеток наиболее выражено коррелировала с клиническим улучшением в ответ на антицитокиновую терапию (Loves M.A. et al., 2005).

### 3.7. Т-ЛИМФОЦИТЫ

Из лимфоидных органов Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>), прошедшие специфическую дифференцировку, попадают в кожу и суставы (у больных ПсА), благодаря направленной миграции этих клеток, которую обеспечивают хемокины.

Лимфоциты Th1 продуцируют в коже больных псориазом ряд провоспалительных цитокинов, среди которых ключевым является IFN $\gamma$ . Роль Th1-клеток на самых ранних этапах воспаления сводится к усилению и расширению границ этого процесса, вовлечению в него других клеток-участников. Посредством синтезируемого IFN $\gamma$ , контролирующего транскрипцию группы IFN-стимулируемых генов, Th1 усиливают синтез окружающими клетками (кератиноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами и др.) хемокинов, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ. Благодаря хемокинам (CCR5, CXCL9, CXCL10, IL8) в коже в области формирующейся псориазической папулы концентрируется значительное количество иммунных клеток, представленных главным образом различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, ДК, моноцитами и нейтрофильными лейкоцитами. Секретируемые Th1 цитокины TNF $\alpha$  и IL6, обладающие многообразными эффектами, являются важнейшими медиаторами острой фазы воспаления (Chiliveru S. et al., 2014; Campanati A. et al., 2014).

#### Т-хелперы 17-го типа

Лимфоциты Th17 практически не встречаются в коже здоровых людей. Участие этих клеток в воспалительном процессе ассоциировано с развитием аутоиммунного ответа (Fouser L.A. et al., 2008). Th17 занимают важное место в патогенезе псориаза, их участие в воспалительном процессе придает ему специфичный характер и приводит к клиническим проявлениям, характерным для псориаза. Благодаря масштабным генетическим исследованиям была выявлена связь между развитием псориаза и полиморфизмом генов *IL23R* и *TRAF3IP2*, регулирующих численность и активность субпопуляции Th17 (Cargill M. et al., 2007; Ellinghaus E. et al., 2010). Опыт применения антител, блокирующих общую субъединицу IL12/IL23, цитокин IL17 или его рецептор IL17R, продемонстрировал их высокую эффективность в терапии псориаза (Tan J.Y. et al., 2011; Gordon K.B. et al., 2014; Mease P.J., 2015). Th17 экспрессируют фактор транскрипции RORC, рецептор к IL23, хемокиновый

рецептор CCR6 и рецептор к лектину CD161. Дифференцировка в Th17 происходит из предшественников — CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>-клеток в присутствии IL1 $\beta$  и IL23. Зрелые Th17 продуцируют провоспалительные цитокины, из которых большое значение имеют интерлейкины IL17 и IL22.

IL17 представлен у человека несколькими гомологами, наиболее изучены из которых IL17A и IL17F. Гомологи IL17A и IL17F существуют в виде гомодимеров и гетеродимера IL17A/F. IL17A — наиболее активный представитель IL17, гетеродимер IL17A/F проявляет промежуточную активность между IL17A и IL17F. Интерлейкины семейства IL17 способны синтезировать не только Th17, но и многие другие клетки, относящиеся к адаптивному

**Таблица 3.1.** Клетки, продуцирующие IL17A при псориазе (Blauvelt A., Chiricozzi A., 2018)

Обозначение	Вид иммунитета	Функция
$\gamma\delta$ Т-клетки	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Первая линия защиты против бактериальной инфекции.</li> <li>Мощный источник IL6-независимой и IL23-независимой продукции IL17.</li> <li>Имеют фенотип, схожий с Th17 (экспрессия CCR6, IL23R, ROR<math>\gamma</math>t).</li> <li>Участвуют в формировании Т-клеточной памяти при псориазе (резидентные Т-клетки быстро продуцируют IL17A/F).</li> <li>Клетки экспрессируют TLR1, TLR2 и дектин-1.</li> <li>Продукция IL17 усиливается при некоторых бактериальных инфекциях.</li> <li>Различные субпопуляции продуцируют IL17 или IFN<math>\gamma</math>.</li> <li>Основной источник IL17 в кишечнике, выполняют защитную функцию, предотвращая избыточное воспаление его слизистой оболочки</li> </ul>
$\alpha\beta$ Т-клетки	Адаптивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Двойные негативные CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup> <math>\alpha\beta</math> Т-клетки являются источником IL17 при псориатическом воспалении.</li> <li>Экспрессируют ROR<math>\gamma</math>t и CCR6.</li> <li>Продуцируют IL17 в ответ на IL23</li> </ul>
Нейтрофильные гранулоциты	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продуцируют достаточно много IL17 при псориазе.</li> <li>IL17 высвобождается во время гибели нейтрофилов путем нетоза</li> </ul>
Мастоциты	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тучные клетки накапливают IL17A, который они сами синтезировали или захватили из межклеточного пространства.</li> <li>Высвобождение происходит при повреждении тканей или их инфицировании путем дегрануляции или гибели мастоцитов.</li> </ul>

Обозначение	Вид иммунитета	Функция
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не только продуцируют IL17A, но и экспрессируют рецептор – IL17RA.</li> <li>• Являются значимым источником IL17A при спондилоартритах</li> </ul>
ILC3-клетки (врожденные лимфоидные клетки 3-го типа)	Врожденный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Субпопуляция врожденных лимфоидных клеток, продуцирующих IL17A и IL22.</li> <li>• У больных псориазом повышенное количество ILC3-клеток обнаружено в пораженной и непораженной коже, периферической крови, у пациентов с ПсА в синовиальной жидкости</li> </ul>
iNK Т-клетки	Адаптивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Классические (I тип, инвариантные) натуральные киллерные Т-клетки.</li> <li>• Рассматриваются как альтернативный источник IL17 в отсутствие IL6 (нужен для дифференцировки iTh17-клеток).</li> <li>• Экспрессируют рецепторы IL23R и IL1R1</li> </ul>
Адаптивные (индуцированные) Th17-клетки (iTh17, Т-хелпер 17-го типа)	Адаптивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Субпопуляция активированных CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, продуцирующих значительное количество IL17A, IL17F, IL22 и IFN<math>\gamma</math> и экспрессирующих рецептор IL23R.</li> <li>• CD4<sup>+</sup> TCR<math>\alpha</math>/<math>\beta</math><sup>+</sup> Th17, являясь основным источником IL17A, играют ключевую роль в развитии аутоиммунных воспалительных заболеваний</li> </ul>
Натуральные Th17-клетки (nTh17, Т-хелпер 17-го типа)	Адаптивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Субпопуляция Th17-клеток, экспрессируют ROR<math>\gamma</math>t и секретируют IL17, приобретает эффекторные свойства в процессе созревания в тимусе еще до взаимодействия со специфичным антигеном в тканях.</li> <li>• Развиваются независимо от IL6 (необходим для дифференцировки iTh17-клеток)</li> </ul>
Tc17-клетки (цитотоксический T17-лимфоцит)	Адаптивный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Субпопуляция цитотоксических CD8<sup>+</sup>-клеток, продуцирующих IL17.</li> <li>• Могут играть значимую роль в развитии воспалительного процесса в коже и суставах при псориазе и ПсА</li> </ul>

**Примечание.** IL – интерлейкин; CCR6 – рецептор-6 хемокинов семейства CC (хемокины семейства CC – имеющие два остатка цистеина на аминоконце); TLR – толл-подобный рецептор; ROR – рецептор ретиноевой кислоты; TCR $\alpha$ / $\beta$ <sup>+</sup> –  $\alpha$  и  $\beta$  цепи Т-клеточного рецептора.

и врожденному иммунитету (табл. 3.1). Относительный вклад различных иммунных клеток в продукцию IL17 при псориазе до конца не определен. Считается, что наиболее значимым источником его секреции являются Th17.

Гомологи IL17A и IL17F способны связываться с рецептором к IL17, который экспрессируется на кератиноцитах, эндотелиоцитах, Т-лимфоцитах,

моноцитах, фибробластах. В результате этого взаимодействия усиливается воспалительный процесс за счет продукции ряда цитокинов (IL1, IL6 и IL8), хемокинов (CCL20, семейство CXС), матриксных металлопротеиназ и др. (табл. 3.2).

IL17 непосредственно взаимодействует с клеткой-мишенью: в коже — с кератиноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, нейтрофильными гранулоцитами; в суставах — с остеокластами, остеобластами, хондроцитами и др. Это взаимодействие приводит к появлению различных симптомов воспаления — акантозу, росту псориатических бляшек, деструкции костной

**Таблица 3.2.** Клетки-мишени IL17A и реализуемые им эффекты (Blauvelt A., Chiricozzi A., 2018)

Клетки	Локализация	Стимуляция продукции	Эффекты
Кератиноциты	Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитокины семейства IL1.</li> <li>• IL6.</li> <li>• IL8.</li> <li>• IL17C.</li> <li>• CCL20.</li> <li>• Хемокины семейства CXС.</li> <li>• Антимикробные пептиды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление воспалительной реакции.</li> <li>• Участие в миграции иммунных клеток из крови в ткани.</li> <li>• Дегрануляция нейтрофильных гранулоцитов и их гибель (нетоз)</li> </ul>
Нейтрофильные гранулоциты	Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитокины семейства IL1.</li> <li>• Цитокины семейства TNF<math>\alpha</math>.</li> <li>• IL6.</li> <li>• Хемокины семейства CC.</li> <li>• Хемокины семейства CXС.</li> <li>• Факторы ангиогенеза.</li> <li>• Колонистимулирующие факторы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миграция иммунных клеток из крови в очаг воспаления.</li> <li>• Развитие и поддержание воспалительного процесса.</li> <li>• Ангиогенез</li> </ul>
Макрофаги, моноциты	Кожа, суставы, синовиальная оболочка, сухожилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитокины семейства IL1.</li> <li>• Семейство TNF<math>\alpha</math>.</li> <li>• IL6.</li> <li>• Хемокины семейства CC.</li> <li>• Хемокины семейства CXС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление воспаления.</li> <li>• Активация Т-клеток.</li> <li>• Экспрессия лиганда CCL20 на макрофагах и дендритных клетках вызывает их миграцию к рецептору CCR6 в очаг поражения</li> </ul>
Эндотелиальные клетки	Кожа, суставы, синовиальная оболочка, сухожилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL6.</li> <li>• Матриксные металлопротеиназы.</li> <li>• Молекулы адгезии.</li> <li>• Факторы свертывания крови</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миграция иммунных клеток из крови в очаг воспаления.</li> <li>• Усиление воспаления.</li> <li>• Эндотелиальная дисфункция.</li> <li>• Гиперкоагуляция</li> </ul>

Клетки	Локализация	Стимуляция продукции	Эффекты
Фибробласты	Кожа, суставы, синовиальная оболочка, сухожилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL1<math>\beta</math>.</li> <li>• IL6.</li> <li>• IL8.</li> <li>• Матриксные металлопротеиназы.</li> <li>• Хемокины семейства CXС.</li> <li>• Факторы роста</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поддержание воспалительного процесса.</li> <li>• Миграция иммунных клеток из крови в очаг воспаления</li> </ul>
Остеокласты	Суставы, синовиальная оболочка, сухожилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RANKL.</li> <li>• Матриксные металлопротеиназы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление воспаления.</li> <li>• Деструкция костной ткани</li> </ul>
Хондроциты	Суставы, синовиальная оболочка, сухожилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Матриксные металлопротеиназы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Разрушение внеклеточных белков, ремоделирование ткани</li> </ul>
Остеобласты	Суставы, синовиальная оболочка, сухожилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RANKL.</li> <li>• Матриксные металлопротеиназы.</li> <li>• Усиление остеокластогенеза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление воспаления.</li> <li>• Ремоделирование костной ткани</li> </ul>

**Примечание.** IL – интерлейкин; CCR6 – рецептор-6 хемокинов семейства CC; CCL20 – лиганд-20 хемокинов семейства CC; RANKL – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор транскрипции каппа-В; CXС – хемокины CXС (или  $\alpha$ -хемокинов) разделены одной аминокислотой, представленной в этом названии знаком «X».

ткани в области суставов. В связи с этим IL17 относится к *эффекторным цитокинам* (Tillack C. et al., 2014; Silfvast-Kaiser A. et al., 2019).

Вследствие секреции IL8, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов, эти клетки накапливаются в области псориазических высыпаний и образуются микроабсцессы Мунро (Acosta-Rodriguez E.V. et al., 2007; Cosmi L. et al., 2008; Maggi L. et al., 2010; Miossec P., Kolls J.K., 2012; Zhu S., Qian Y., 2012; Cosmi L. et al., 2014). Интерлейкины IL22 и IL17 вызывают гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, что обуславливает развитие гиперплазии эпидермиса, агранулез и гиперпаракератоз (Chan J.R. et al., 2006; Zhu S., Qian Y., 2012). IL17 вызывает также экспрессию ряда хемокинов, вовлекающих в очаг воспаления Т-лимфоциты, моноциты и ДК. Под влиянием IL17 на фибробластах появляются хемокины CXCL13 и CCL19. Эти хемокины приводят к миграции в дерму лимфоцитов и могут индуцировать формирование эктопической лимфоидной ткани, в которой образуются новые аутореактивные Т-лимфоциты (Hsu H.C. et al., 2008; Rangel-Moreno J. et al., 2011).

CD8<sup>+</sup>-лимфоциты больных псориазом взаимодействуют в лимфоидных органах и коже с антигенпрезентирующими ДК и стимулируют продукцию ими IL12 (субъединицы IL-12p70). В результате секреции этого цитокина наивные Т-клетки дифференцируются в Th1, значительно увеличивается их численность и подавляется образование Th2. Другой важной функцией CD8<sup>+</sup>-клеток в формирующихся псориазных бляшках является их участие в быстрой дифференцировке моноцитов, мигрирующих в пораженную кожу из периферической крови, в CD11c<sup>+</sup>-ДК (Chong S.Z. et al., 2011; Wong K. et al., 2008).

### *Роль IL23 в иммунопатогенезе псориаза — иммунная ось IL23/Th17*

Открытие и изучение субпопуляции Th17 у пациентов с ИВЗ привело к более глубокому пониманию роли IL23 в патогенезе псориаза и ПсА. Этот цитокин является ключевым медиатором псориазного воспаления, выбор его в качестве мишени для таргетной терапии привел к созданию высокоэффективных моноклональных антител (anti-IL23). Первоначально было доказано, что IL23 активно участвует в развитии аутоиммунного воспаления, он контролирует дифференцировку, активность и продолжительность жизни Th17 (Langrish C.L. et al., 2005; Puig L., 2017). Под действием триггеров окружающей среды и/или при потере толерантности к собственным антигенам активируются эпидермальные клетки Лангерганса и дермальные миелоидные ДК (CD11c<sup>+</sup>), которые секретируют IL23. В присутствии IL6 и TGFβ в лимфоидных органах (нёбных миндалинах, возможно, в коже и лимфатических узлах) происходит клональная экспансия наивных Т-лимфоцитов (Th0) и их дифференцировка в Т-клетки, экспрессирующие IL17A и рецептор к IL23 (Th17) — поляризация иммунного ответа в сторону Т-хелперов 17-го типа. В очаге воспаления (в псориазных бляшках, пораженных суставах) IL23 взаимодействует с рецептором на поверхности Th17. Это приводит к дальнейшему (терминальному) созреванию Th17, что отражается в усилении секреции IL17 (IL17A и IL17F) и появлению у них возможности продуцировать еще один важный для развития псориазного воспаления цитокин — IL22 (Th22). Субпопуляция Th22 формируется при псориазе путем терминальной дифференцировки из Th17 в присутствии IL23, хотя существует мнение, что Th22 могут образовываться и напрямую из Th0. IL22 оказывает эффекты самостоятельно или в синергии с IL17 и TNFα, усиливает воспаление в коже и синовиальных оболочках, стимулирует дополнительную продукцию антимикробных пептидов (кателицидин, β-дефензин) и хемокинов, ускоряет пролиферацию кератиноцитов, нарушает их созревание и способствует развитию акантоза и паракератоза в эпидермисе (Girolomoni G. et al., 2017; Hawkes J.E. et al., 2018).

Вышеописанным путем реализуется регулирующий эффект IL23 в формировании адаптивного иммунного ответа при псориазе, это позволило

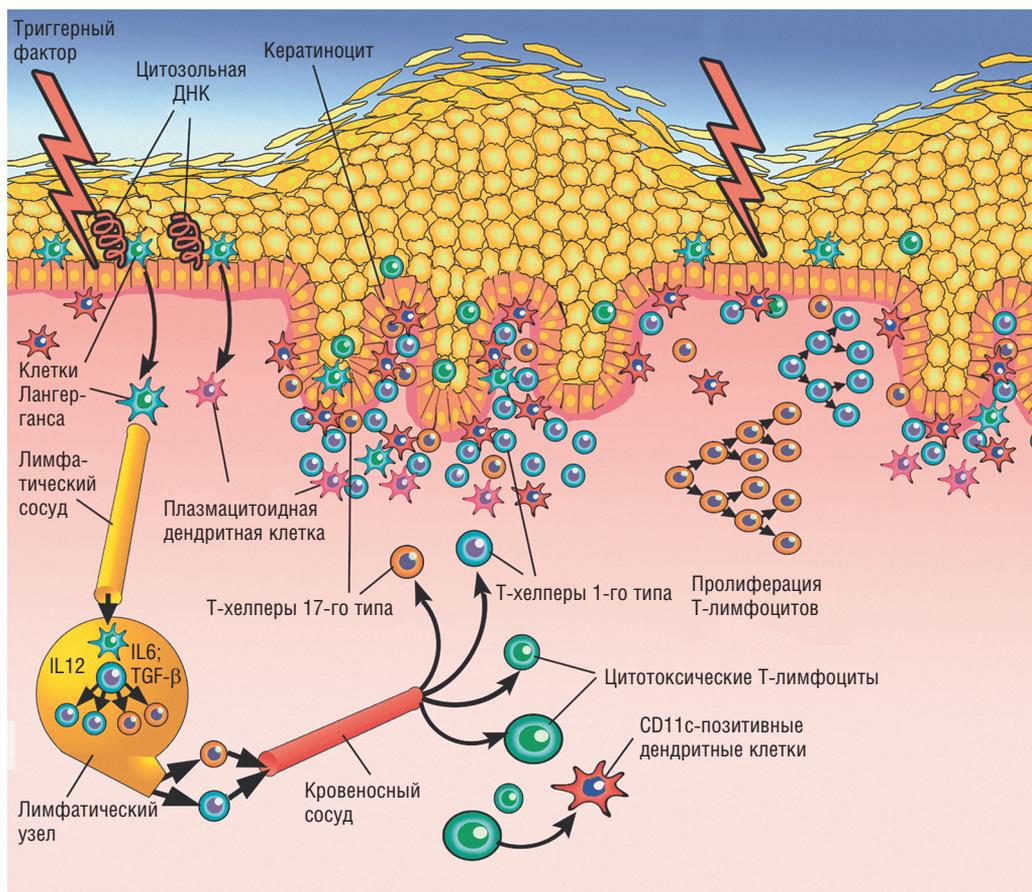
отнести его к *регуляторным цитокинам*. До недавнего времени считалось, что роль IL23 ограничивается его воздействием исключительно на Th17. Позже было обнаружено, что IL23 взаимодействует и с другими клетками приобретенного иммунитета — Тс17 и Т-киллерами, вызывая секрецию ими цитокинов IL17 и IL22. Последние исследования показали, что IL23 влияет не только на адаптивный иммунный ответ, но и на клетки врожденного иммунитета — нейтрофильные гранулоциты, тучные клетки, натуральные киллеры, врожденные лимфоидные клетки 3-го типа. IL23 также стимулирует продукцию этими клетками IL17 и IL22 (Chiricozz A., 2014; Chiricozzi A. et al., 2018).

Т-регуляторные лимфоциты представляют субпопуляцию Т-клеток, выполняющих иммуносупрессорную функцию. Т-регуляторные клетки контролируют силу и продолжительность иммунного ответа и играют важную роль в патогенезе псориаза. Эти клетки секретируют противовоспалительный цитокин IL10 и поддерживают иммунологическую толерантность в организме путем подавления избыточного иммунного воспаления. В коже больных псориазом в области псориатических бляшек количество Т-регуляторных клеток многократно повышено, по сравнению со здоровыми людьми, но это увеличение не сопровождается иммуносупрессией. Оказывается, что в условиях высокой экспрессии IL23 Т-регуляторные лимфоциты перестают выполнять противовоспалительную функцию, изменяют свой фенотип и начинают активно продуцировать IL17A, подобно Th17. Такой дисбаланс в отсутствие сдерживающих факторов приводит к значительному усилению воспалительного процесса (Хайрутдинов В.Р. и др., 2011; Bovenschen H.J. et al., 2011; Yang L. et al., 2016; Girolomoni G. et al., 2017).

Таким образом, в патогенезе псориаза центральное место занимает аутоиммунный воспалительный процесс, который реализуется при взаимодействии провоспалительных эффекторных цитокинов IL17 и TNF $\alpha$  с клетками-мишенями, а регуляцию этого процесса осуществляет IL23 — происходит формирование «иммунной оси IL23/Th17». Псориаз патогенетически можно охарактеризовать как IL23/IL17-опосредованное воспаление, развивающееся в коже и опорно-двигательном аппарате. Цитокин IL23 в настоящее время многие исследователи рассматривают в качестве главного регулятора аутоиммунных нарушений (Girolomoni G. et al., 2017; Gooderham M.J. et al., 2018; Furue K. et al., 2019).

### *Формирование Т-клеточной памяти при псориазе*

В развитие специфического воспалительного процесса при различных дерматозах вовлечено преимущественно клеточное звено иммунитета. Первичный контакт наивных Т-лимфоцитов с антигеном, представленным антигенпрезентирующими клетками, сопровождается их клональной экспансией и дифференцировкой в различные субпопуляции эффекторных (зрелых)



**Рис. 3.1.** Схема развития иммунного воспаления в коже больного псориазом. IL12 — интерлейкин-12; IL6 — интерлейкин-6; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β (художник Минасян А.А.)

клеток (рис. 3.1). После созревания Т-клеток у них формируется определенный фенотип и экспрессируется характерная для конкретных субпопуляций (Th1, Th2, Th17, Treg) комбинация цитокинов. После завершения иммунного воспаления большинство активированных лимфоцитов элиминировано путем программируемой клеточной гибели, часть антигенспецифических Т-клеток (5–10%) остается в организме, формируя иммунологическую память (Elyaman W. et al., 2008). Некоторые исследователи предполагают появление клона Т-клеток памяти в результате асимметричного деления наивных Т-лимфоцитов (Chang J.T. et al., 2007). Биологический смысл формирования иммунологической памяти заключается в развитии более быстрой иммунной реакции в ответ на повторный контакт клетки памяти с известным антигеном. Для активации клеток памяти требуются более низкие

дозы антигена, чем для дифференцировки наивных Т-лимфоцитов (Rogers P.R. et al., 2000; Sallusto F. et al., 2004). Т-клетки памяти присутствуют в периферических тканях здорового человека, составляют до 95% всех лимфоцитов кожи и в 2 раза превышают их количество в периферической крови. Эти клетки перемещаются на границе с внешней средой и постоянно осуществляют скрининг патогенов (McLachlan J.V. et al., 2009).

Развитие иммунологической памяти при некоторых аутоиммунных заболеваниях — причина их персистирующего течения. Псориаз — хронический иммунозависимый дерматоз, в патогенезе которого основную роль играет формирование Т-клеточного иммунного ответа, приводящего к развитию аутоиммунного воспаления. Сохранение Т-клеток памяти после дебюта псориаза — формирование иммунологической памяти заболевания — объясняет его неизлечимость и рецидивирующее течение (Elyaman W. et al., 2008).

При развитии рецидива псориаза в дерме в основании псориатической папулы наблюдается пролиферация Т-клеток. Этот факт опровергает теорию, согласно которой Т-лимфоциты в коже больных псориазом при развитии воспаления накапливаются исключительно за счет миграции из лимфоидных органов. Формирование и рост псориатических высыпаний происходят при увеличении в пораженной коже количества Т-клеток, в том числе и путем их интрадермальной пролиферации. При обострениях псориаза высыпания часто развиваются там, где еще недавно существовали псориатические бляшки. Количество CD45RO<sup>+</sup>-клеток на этих участках кожи, внешне неизменной, в несколько раз превышает их численность у здоровых людей. Вероятно, специфические для псориаза резидентные Т-клетки памяти, оставшиеся в коже после первой манифестации заболевания, принимают участие во всех последующих рецидивах (Хайрутдинов В.Р. и др., 2012; Egawa G., Kabashima K., 2011; Brandt D. et al., 2017; Khairutdinov V.R. et al., 2017).

### *Механизм развития «парадоксального псориаза»*

Механизм развития псориаза на фоне генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) до конца не ясен (см. раздел 5.7). Первоначально некоторые авторы рассматривали развитие псориазiformных высыпаний как проявление на коже реакции гиперчувствительности замедленного типа, но гистологические исследования продемонстрировали идентичность патоморфологических изменений у пациентов с парадоксальным и обычным псориазом (Flendrie M. et al., 2005). Высказывалось мнение о появлении псориатических высыпаний у пациентов, у которых были ошибочно диагностированы РА или анкилозирующий спондилит (АС) вместо ПсА с поздним поражением кожи. Однако в подавляющем большинстве случаев диагнозы были установлены в соответствии с диагностическими критериями РА и АС. Если же предположить сочетание двух заболеваний у одного пациента — псориаза и РА или АС, то встречаемость таких больных на ГИБТ

значительно выше, чем в популяции (Palucka A.K. et al., 2005; Ciccarelli F. et al., 2016).

Наиболее вероятной представляется гипотеза о развитии у пациентов, получающих ГИБП, дисбаланса между цитокинами TNF $\alpha$  и IFN $\alpha$ . TNF $\alpha$  подавляет активность и созревание в коже плазмацитоидных ДК, которые служат основным источником IFN $\alpha$ . Эти клетки появляются в дерме на ранних стадиях формирования псориатических папул и, по-видимому, участвуют в инициации иммунного воспаления. Секретируемый плазмацитоидными ДК IFN $\alpha$  в очагах поражения повышает экспрессию хемокинового рецептора CXCR3, вызывающего миграцию аутореактивных клеток Th2. Переход воспалительного процесса в коже в следующую фазу сопровождается нарастанием в псориатических папулах концентрации TNF $\alpha$  и угнетением синтеза IFN $\alpha$ . Применение ингибиторов TNF $\alpha$  может приводить к активации плазмацитоидных ДК и избыточной продукции IFN $\alpha$ , который запускает в коже псориатическое воспаление (Palucka A.K. et al., 2005; Seneschal J. et al., 2009).

Участие TNF $\alpha$  в регуляции взаимодействия Т-эффекторных и Т-регуляторных клеток в процессе воспаления было изучено в экспериментальных работах Chen X. и соавт. (2007). На клеточных культурах, состоящих из CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток, они продемонстрировали, что кратковременная (<48 ч) экспозиция TNF $\alpha$  приводит к подавлению супрессорного действия Т-регуляторных клеток на пролиферацию Т-эффекторов. Более длительное присутствие TNF $\alpha$  сопровождалось восстановлением супрессорной активности Т-регуляторных клеток, подавлением секреции цитокинов и пролиферации CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-лимфоцитов. Авторы предположили, что физиологическое значение данного феномена заключается в задержке иммуносупрессивного действия Т-регуляторных клеток с целью реализации процесса воспаления посредством Т-эффекторов с последующим торможением иммунного ответа (Chen X. et al., 2007). TNF $\alpha$  непосредственно воздействует на Т-клетки через экспрессируемый на их поверхности рецептор TNFRII. Применение анти-TNFRII моноклональных антител приводит к уменьшению численности Т-регуляторных клеток в области псориатических высыпаний (Ma H.L. et al., 2010). С этой позиции можно попытаться объяснить парадоксальный факт — на фоне терапии РА моноклональными антителами к TNF $\alpha$  у пациентов манифестировал псориаз или у больных ПсА развивались псориатические высыпания на коже (Collamer A.N. et al., 2008). Возможно, в этих случаях нейтрализация стимулирующего действия TNF $\alpha$  сопровождалась подавлением Т-регуляторных клеток, что приводило к инициации псориатического воспаления в коже.

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов развития псориаза, накопленные сведения о роли различных популяций клеток в этом процессе и эффектах проду-

цируемых ими медиаторов, на сегодняшний день нет целостного понимания иммунного патогенеза псориаза. Описание патоморфологии иммунного воспаления статично и не отражает совокупности всех происходящих процессов и межклеточных взаимодействий. Постоянно расширяются наши представления об особенностях функционирования иммунной системы. До недавнего времени существовала парадигма, согласно которой дифференцировка Т-лимфоцитов имеет однонаправленный линейный характер. Это в значительной мере упрощало изучение патогенеза ИВЗ. В последние годы появились сведения, что клетки иммунной системы обладают высокой пластичностью — способностью одной субпопуляции быстро менять фенотип и дифференцироваться в другую клеточную линию. Дифференцировка Т-лимфоцитов в субпопуляции Th1, Th2, Th17 или T-reg не является окончательной и необратимой. Под действием факторов микроокружения цитокиновый профиль лимфоцитов, который определяет функциональную принадлежность этих клеток, может полярно меняться (O'Shea J.J. Paul W.E., 2010). Так, Th17 в присутствии IL12 и/или TNF $\alpha$  приобретают промежуточный цитокиновый профиль Th1/Th17-клеток, продуцируя одновременно IFN $\gamma$  и IL17, или демонстрируют свойства Th1-клеток — не синтезируют IL17, а производят исключительно IFN $\gamma$  (Annunziato F. et al., 2013; Maggi L. et al., 2014). В отличие от классических Th1, новая субпопуляция клеток экспрессирует молекулу CD161 и обладает более высоким воспалительным потенциалом. Увеличение численности этих клеток коррелирует с прогрессированием заболевания (Nistala K. et al., 2010).

В другом исследовании было показано, что Т-регуляторные клетки (FOXP3<sup>+</sup>), которые являются иммуносупрессорами, должны сдерживать экспансию Th17 и подавлять аутоиммунные реакции, в псориатических очагах в условиях высокого содержания IL23 сами дифференцируются в клетки, продуцирующие IL17A (фенотип CD4<sup>+</sup>IL17A<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>). В результате этого аутоиммунное воспаление, опосредованное Th17, не останавливается, а наоборот, продолжает развиваться. Способностью к подобной трансформации в большей степени обладают Т-лимфоциты больных с тяжелым псориазом, чем клетки пациентов с легким течением заболевания и здоровых лиц (Vovenschen H.J. et al., 2011).

Определенные трудности в изучении иммунопатогенеза псориаза связаны с тем, что ключевые цитокины, продуцируемые в ходе воспаления, обладают многочисленными эффектами и регулируют самые разнообразные процессы. У большинства этих медиаторов нет строгой принадлежности к одному типу клеток и четкой нозологической специфичности, многие из этих пептидов участвуют в развитии различных воспалительных заболеваний, а секретировать их могут разные популяции клеток. Различные комбинации этих цитокинов, детерминированные генетически, определяют полиморфизм клинических проявлений псориаза.