



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
<b>Глава 1.</b> Общие вопросы.....	10
1.1. Эпидемиология псориаза.....	10
1.2. Этиология и факторы риска.....	11
1.3. Патогенез псориаза.....	26
1.4. Коморбидная патология при псориазе.....	36
1.5. Клиническая картина псориаза.....	46
1.6. Дифференциальная диагностика псориаза.....	82
1.7. Обследование больных псориазом.....	87
Список литературы.....	89
<b>Глава 2.</b> Терапия больных псориазом.....	94
2.1. Оценка эффективности терапии.....	94
2.2. Наружная терапия.....	100
2.3. Системная базисная противовоспалительная терапия.....	119
2.4. Фототерапия.....	131
2.5. Лазерная терапия.....	139
2.6. Блокаторы внутриклеточных сигналов.....	147
2.7. Генно-инженерные биологические препараты.....	152
2.8. Взаимосвязь псориаза и онкологических заболеваний.....	188
2.9. Диета и бариатрические операции при псориазе.....	190
2.10. Псориаз и беременность.....	194
Список литературы.....	198
<b>Глава 3.</b> Псориатический артрит.....	205
3.1. Этиология и патогенез псориатического артрита.....	206
3.2. Классификация псориатического артрита.....	214
3.3. Клиническая картина заболевания.....	214
3.4. Диагностика псориатического артрита.....	220
3.5. Методы оценки активности заболевания и эффективности терапии... ..	225
3.6. Лечение псориатического артрита.....	235
3.7. Заключение.....	241
Список литературы.....	244

<b>Глава 4.</b> Псориаз у пациентов детского возраста . . . . .	250
4.1. Эпидемиология. . . . .	250
4.2. Особенности клинической картины псориаза в детском возрасте. . .	251
4.3. Ювенильный псориазический артрит . . . . .	259
4.4. Коморбидности псориаза у пациентов детского возраста . . . . .	271
4.5. Терапия псориаза у пациентов детского возраста. . . . .	272
Список литературы. . . . .	290
<b>Глава 5.</b> Лекарственно-индуцированный псориаз. . . . .	294
5.1. Обострение псориаза, обусловленное приемом лекарственных препаратов. . . . .	294
5.2. Лекарственно-индуцированный псориаз . . . . .	296
Список литературы. . . . .	299
<b>Глава 6.</b> Псориаз и COVID-19 . . . . .	302
6.1. COVID-19 и иммунологический ответ . . . . .	302
6.2. Псориаз и COVID-19 . . . . .	303
6.3. Применение генно-инженерных препаратов в условиях инфекции COVID-19 у больных псориазом . . . . .	304
6.4. Влияние терапии псориаза и псориазического артрита на COVID-19 . . . . .	306
6.5. Синдром «цитокинового шторма» при инфекции COVID-19 и применение препаратов генно-инженерной биологической терапии . . .	307
6.6. Вакцинация от SARS-CoV-2 и псориаз . . . . .	315
Список литературы. . . . .	316

# ГЛАВА 1

## Общие вопросы

### 1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПСОРИАЗА

Псориаз — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и ассоциацией с коморбидной патологией.

В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 г. подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и, по литературным данным, поражает около 125 млн человек во всем мире, это примерно 1–2% населения нашей планеты. По данным официальной государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза в 2018 г. составляет 242,4 заболевания на 100 тыс. населения; заболеваемость — 66,5 на 100 тыс. населения. Распространенность псориаза выше в развитых странах по сравнению со странами с низким доходом. Сообщается, что он достигает 4,6% в Канаде и США и только 0,4–0,7% в регионах Африки и Азии. Увеличение случаев псориаза характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному снижению качества жизни и ассоциации с множеством коморбидностей.

В зависимости от региона исследования распространенность варьирует от 0,09% в Объединенной Республике Танзания до 11,4% в Норвегии. Обнаружена очень слабая корреляция между географической широтой и распространенностью псориаза. Псориаз, по-видимому, чаще всего встречается в популяциях Северной Европы и меньше всего в популяциях Восточной Азии. В некоторых исследованиях изучались этнические различия в распространенности псориаза. Распространенность среди европейцев, афроамериканцев, латиноамериканцев и других рас составляла 3,6; 1,9; 1,6 и 1,4% соответственно.

ВОЗ в 2010 г. предложила показатель DALY для использования при псориазе. DALY (от Disability-adjusted life year) — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни»:

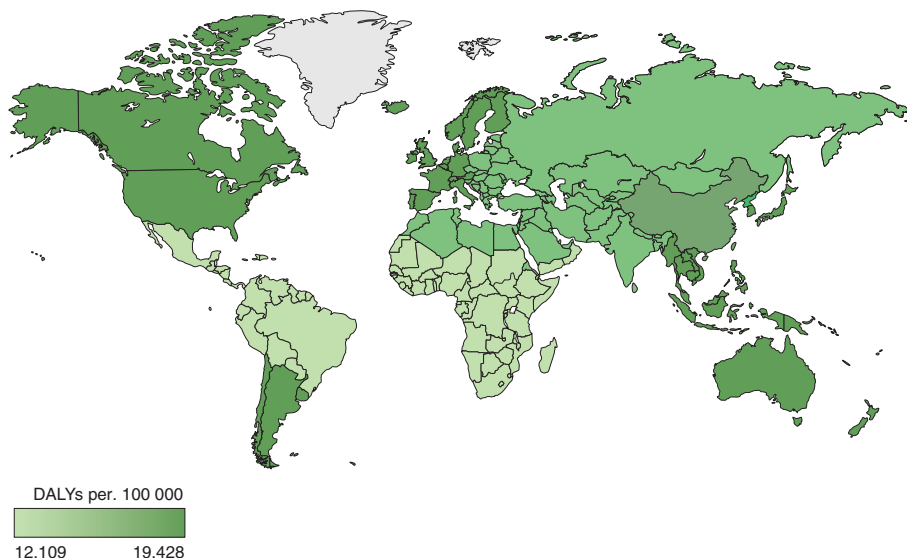
$$DALY = YLL + YLD,$$

где DALY — ожидаемое (среднее) количество потерянных лет жизни, рассчитывается на основе ожидаемой продолжительности жизни до момента смерти; YLL — ожидаемое (среднее) количество потерянных лет трудоспособной жизни; YLD — количество лет болезни до ремиссии или смерти (вес инвалидности для конкретной болезни). Средний показатель DALY для псориаза на 2010 г. оценивался в 1 050 660, что вдвое больше, чем для острого гепатита С (рис. 1.1).

## 1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

### 1.2.1. Гены и эпигенетика

Генетическая предрасположенность к развитию псориаза была установлена около 100 лет назад. На сегодняшний день доказано, что с псориазом связаны 424 локуса генов с однонуклеотидным полиморфизмом. Однако в патогенезе псориаза имеет значение не только генетическая предрасположенность, но и влияние эпигенетических факторов.



**Рис. 1.1.** Карта мира, показывающая DALY для псориаза на 100 000 человек; показатели для всех возрастов и обоих полов (модифицировано из: WHO. Global report on psoriasis, 2016)

Так как до сих пор до конца не изучен патогенез псориаза, вопрос о доле влияния генетических факторов и эпигенетики все еще остается открытым. Для псориаза характерно наличие двух типов заболевания: для первого типа (PS1) характерны наследственная предрасположенность и раннее начало (чаще в 15–25 лет), для второго типа (PS2) — позднее начало заболевания (после 40 лет) и отсутствие генетической предрасположенности.

Считается, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60–70%, а на долю средовых факторов приходится 30–40%. Приоритет наследственного компонента подтверждается исследованиями у близнецов, демонстрирующих примерно 70% конкордантность по псориазу для однойцовых пар и лишь 15–20% — для разнояйцовых.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что псориаз характеризуется множеством фенотипов, то есть ассоциирован не с одним геном, а с несколькими альтернативными генетическими дефектами, имеющими сходное фенотипическое проявление. Вероятно, наиболее распространенные формы заболевания вызваны не каким-либо единичным дефектом, а скорее неблагоприятным сочетанием нормальных полиморфных аллелей тех или иных генов. В отличие от мутаций, генные полиморфизмы встречаются в популяции часто и сами по себе не имеют патологической значимости. Нежелательный эффект генных полиморфизмов проявляется лишь при достижении так называемого порога, предусматривающего сочетание избыточного количества «неудачных» аллелей в генотипе индивидуума и воздействие триггерных факторов.

С помощью классического геномного анализа были идентифицированы связанные с псориазом генные локусы на восьми разных хромосомах (табл. 1.1). Эти генные локусы принято называть «генами предрасположенности к псориазу» (psoriasis susceptibility genes, *PSORS*). В настоящий момент есть по крайней мере 15 хромосомных областей — *PSORS1-15*. Основной генетической детерминантой, предопределяющей предрасположенность человека к псориазу, является *PSORS1*. Предполагают, что он повышает риск развития псориаза в 9–23 раза и ответствен за 35–50% всего наследственного компонента в развитии псориаза. *PSORS1* расположен на 6-й хромосоме, в области главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), управляющего важнейшими иммунными функциями. Данный генный локус содержит гены, управляющие работой иммунной системы, или кодирующие белки, в повышенных количествах обнаруживаемые в коже больных псориазом.

**Таблица 1.1.** Основной перечень и локализация локусов, ассоциированных с псориазом

<b>PSORS</b>	<b>Локализация локусов</b>	<b>Гены-кандидаты</b>
<i>PSORS1</i>	6p21.3	<i>HLA-Cw6, CDSN, HCR, HERV-K, HCG22, PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SRP</i>

PSORS	Локализация локусов	Гены-кандидаты
PSORS2	17q	<i>RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD</i>
PSORS3	4q	<i>IRF2</i>
PSORS4	1q21.3	Лорикрин, филагрин, <i>PGLYRP, S100</i>
PSORS5	3q21	<i>SLC12A8, ZNF148</i> , цистатин А
PSORS6	19p	<i>JUN-B</i>
PSORS7	1p	<i>PTPN22, IL-23R</i>
PSORS8	16q	<i>CX3CL1, NOD2/CARD15</i>
PSORS9	4q28-32	<i>IL15</i>
PSORS10	18p11	–
PSORS11	5q31.1–q33.1	<i>IL12B, IL23R</i>
PSORS12	20q13	<i>RNF114</i>
PSORS13	6q21	<i>TRAF3IP2, IL12B, HLA-C</i>
PSORS14	2q14.1	<i>IL36RN</i>
PSORS15	2q36.1	<i>AP1S3</i>

Внутри этих генных локусов находятся отдельные гены, имеющие отношение к этиологии и патогенезу псориаза. Большинство из этих генов включено в сигнальные пути, участвующие в развитии воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Наиболее изучена роль трех генов локуса PSORS1: ген *HLA-C* кодирует молекулу белка МНС класса 1, *CCHCK1* кодирует оболочечный белок, в повышенных количествах обнаруживаемый в эпидермисе больных псориазом, *CDSN* кодирует белок корнеодесмосин, экспрессируемый в гранулярном и поверхностном слоях эпидермиса, экспрессия которого также увеличена при псориазе.

Аллельный вариант *HLA-C* (Human Leukocyte Antigen, лейкоцитарные гены ГКГ) – *HLA-Cw6*. Известно, что *HLA-Cw6* является одним из наиболее тесно связанных аллелей предрасположенности к псориазу. Наблюдается связь *HLA-Cw6* с PS1 и каплевидным псориазом. *HLA-Cw6* выявляется у 90% пациентов с ранним началом и у 50% с поздним началом. В популяции *HLA-Cw6* присутствует всего лишь в 7%. Также *HLA-Cw6* связан с тяжелым и нестабильным течением псориатической болезни. Другой *HLA*, связанный с псориатической артритом (ПсА), – *HLA-B27*. Частота встречаемости *HLA-B27* варьирует, он может быть обнаружен и при различных аутоиммунных заболеваниях.

В течение последнего десятилетия важность эпигенетических изменений изучается во всем мире, чтобы пролить больше света на понимание патогенеза псориаза (табл. 1.2). Основные изменения — это метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификации гистонов и роль микроРНК. Влияние эпигенетических модификаций на экспрессию генов может быть двояким: гиперметилирование ДНК в определенном регионе играет важную роль в подавлении транскрипции гена, а гипометилирование — в его активации. Указывается на потенциальную роль чередования гена *p16* при псориазе. Метилирование промотора гена *p16INK4a* в эпидермисе встречается у 30% пациентов с псориазом, а также коррелирует с более высоким индексом площади поражения и тяжести течения процесса при псориазе (PASI — Psoriasis Area and Severity Index). Белок p16INK4a регулирует белки CDK4 и CDK6, что способствует переходу от фазы G1 к фазе S в цикле роста клеток. Кроме того, подавление p16INK4a вследствие метилирования приводит к более высоким уровням CDK4 и CDK6, которые были идентифицированы при различных гиперпролиферативных заболеваниях кожи и злокачественных новообразованиях, например плоскоклеточной карциноме. Кроме того, у пациентов с псориазом снижен уровень белка запрограммированной гибели клеток 5 (PDCD5) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 2 (TIMP2) в очагах поражения. Метилирование обоих белков связано с пролиферацией кератиноцитов, а также с развитием новообразований. Считается, что метилирование ДНК по всему эпигеному — это одна из особенностей, играющих ключевую роль при псориазе. Отмечается значительная разница в высоком содержании метилированных CpGs в областях PSORS, где она показывает обратную корреляцию с более высокой экспрессией генов. Также установлена связь между гистопатологическими данными, такими как микроабсцесс Мунро, паракератоз и нейтрофильная инфильтрация. Метилирование ДНК значительно увеличивается в мононуклеарных клетках периферической крови и кожных поражениях у пациентов с псориазом. Комбинированный анализ выявил гены, в которых различия в метилировании ДНК у здоровых близнецов и близнецов с псориазом коррелировали с различиями в экспрессии генов (*IL-13*, *ALOX5AP*, *PTHLH* и *TNFSF11*).

**Таблица 1.2.** Гены, связанные с восприимчивостью к псориазу

Ген	Описание	Функция	Локализация
<i>HLA-B</i> , <i>HLA-C</i>	Человеческие лейкоцитарные антигены	Соответствуют МНС 1-го типа, представляют антигены иммунным клеткам	6p21.33
<i>TYK2</i>	Тирозинкиназа 2	Связывается с цитоплазматическим доменом рецепторов цитокинов типа I и типа II и фосфорилирует субъединицу рецептора, таким образом стимулируя сигналы цитокинов	19p13.2
<i>TNIP1</i>	TNAP3-взаимодействующий белок	Регулирование активации ядерного фактора каппа-B	5q32–q33.1



Ген	Описание	Функция	Локализация
<i>IL-12B</i>	p40 субъединица интерлейкин 12/23 (ИЛ-12/23)	ИЛ-12 способствует активации Т- и NK*-клеток, усиливает литическую активность клеток-киллеров и стимулирует покоящиеся РВМС к выработке интерферона $\gamma$ (ИФН $\gamma$ ). ИЛ-23 играет важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете	5q31.1–q33.1
<i>IL23R</i>	Субъединица рецептора ИЛ-23	Субъединица соединяется с молекулой рецептора ИЛ-12RB1/ИЛ-12Rbeta1, образуя рецептор для передачи сигналов ИЛ-23А	1p31.3
<i>TRAF3IP2</i>	TRAF3-взаимодействующий белок 2	Участвует в регуляции ответов на цитокины членами семейства факторов транскрипции Rel/NF-kB	6q21
<i>STAT2, IL23A</i>	Сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 2/ p19 субъединицы ИЛ-23	Члены семейства STAT действуют как активаторы транскрипции. ИЛ-23 может активировать активатор транскрипции STAT4 и стимулировать выработку ИФН $\gamma$	12q13.2
<i>KCNH7, IFIH1</i>	Калиевый потенциал-зависимый канал 7-го подсемейства Н/ИФН-индуцированный домен 1 геликазы С	Регулирование высвобождения нейромедиаторов, частоты сердечных сокращений, секреции инсулина, возбудимости нейронов, транспорта электролитов через эпителий, сокращения гладких мышц. Обнаружение вирусов и активация каскада противовирусных ответов, включая индукцию ИФН типа I и провоспалительных цитокинов	2q24
<i>LCE3B, LCE3D</i>	Late Cornified envelope	Кодирует белки рогового слоя. Барьерная функция кожи	1q21.3
<i>TNFAIP3</i>	Белок 3, индуцированный фактором некроза опухоли- $\alpha$ 3 (ФНО- $\alpha$ 3)	Белок «цинкового пальца» и фермент, редактирующий убиквитин; ингибирует активацию NF-каппа В, а также ФНО-опосредованный апоптоз	6q23.3

Ген	Описание	Функция	Локализация
<i>NOS2</i>	Синтетаза оксида азота 2	Индукцируется комбинацией липополисахаридов и некоторых цитокинов; оксид азота действует как биологический медиатор в нескольких процессах, включая нейротрансмиссию, антимикробную и противоопухолевую активность	17q11.1
<i>IL28RA</i>	Рецептор ИЛ-28, $\alpha$ -субъединица	Общий рецептор ИФН-11, -12 и -13. Эти ИФН обладают противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием	1p36.11
<i>ERAP1</i>	Аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума	Участвует в тримминге (обрезке) предшественников связывания HLA класса I, чтобы они могли быть представлены на молекулах MHC класса I	5q15
<i>IL13, IL4</i>	ИЛ-13, ИЛ-14	Модулирует гуморальный иммунный ответ, опосредованный клетками Th2	5q31.1
<i>FLJ16341, REL</i>	V-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog	Функция еще не известна / c-Rel, фактор транскрипции, который является членом семейства Rel/NFKB	2p16
<i>ILF3, CARM1</i>	Фактор 3, усиливающий связывание ИЛ, ассоциированный с коактиватором аргининметилтрансферазы 1	Белок, связывающий двухцепочечную РНК (дцРНК), который объединяется с другими белками, дцРНК, малыми некодирующими РНК и мРНК для регулирования экспрессии генов и стабилизации мРНК	19p13.2
<i>NFKBIA</i>	Ядерный фактор энхансера гена каппа-легкого полипептида в В-клетках, $\alpha$	Подавляет передачу сигналов NF-каппа-В	14q13.2
<i>PRSS53, FBXL19</i>	Сериновая протеаза 53, F-бокс и белок с высоким содержанием лейцина 19	Функция неизвестна / кодирует член семейства Skp1-Cullin-F-box убиквитинлигазы E3, которая связывается с трансмембранным рецептором ST2L и регулирует его убиквитинирование и деградацию. Этот белок связан с регуляцией воспаления легких и псориаза	16p11.2

Продолжение табл. 1.2

Ген	Описание	Функция	Локализация
<i>RNF114</i>	Ring finger белок 114	Убиквитинирование, регуляция иммунного ответа, передача сигналов ИФН	20q13.13
<i>PTRF, STAT3, STAT5A/B</i>	Полимераза I и фактор высвобождения транскрипта, преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3, 5A, 5B	Регуляция транскрипции рРНК / кодирует член семейства белков STAT. В ответ на цитокины и факторы роста члены семейства STAT действуют как активаторы транскрипции	17q21.2
<i>ZC3H12C</i>	Zinc finger CCH-type containing 12C	Кодируемый белок может функционировать как РНКаза и регулировать уровни целевых видов РНК	11q22.3
<i>PRM3, SOCS1</i>	Протамин 3, супрессор передачи сигналов цитокинов 1	Компактирует ДНК сперматозоидов в высококонденсированный, стабильный и неактивный комплекс / цитокин-индуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов, белок функционирует ниже рецепторов цитокинов и принимает участие в петле отрицательной обратной связи для ослабления передачи сигналов цитокинов	16p13.3
<i>RUNX3</i>	Связанный с Runt фактор транскрипции 3	Фактор транскрипции; играет роль в генерации CD8 <sup>+</sup> Т-клеток	1p36.11
<i>SLC45A1, TNFRSF9</i>	Члены семейства ФНО	Может опосредовать поглощение глюкозы по градиенту рН / кодирует член суперсемейства рецепторов ФНО, индуцирует пролиферацию в периферических моноцитах, усиливает апоптоз Т-клеток, индуцированный активацией, запускаемой TCR/CD3, и регулирует стимуляцию CD28, чтобы способствовать ответам клеток Th1	1p36.23
<i>UBE2L3</i>	Убиквитин-конъюгированный фермент E2L 3	Показано, что этот фермент участвует в убиквитинировании p53, c-Fos и предшественника NF-κB p105 <i>in vitro</i>	22q11.21

Ген	Описание	Функция	Локализация
<i>B3GNT2</i>	UDP-GlcNAc:betaGal beta- 1,3-N-acetylglucosaminyl- transferase 2	Кодирует член семейства $\beta$ -1,3-N-ацетилглюкозаминил-трансфераз	2p15
<i>ETS1</i>	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	Кодирует фактор транскрипции, активированный ниже пути RAS-митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), участвующий в гомеостазе плоского эпителия, дифференцировке CD8 Т-клеток, дифференцировке Th17	11q24.3
<i>EXOC2, IRF4</i>	Exocyst complex component 2/interferon regulatory factor 4	Поляризованное нацеливание экзоцистозных везикул в определенные места стыковки на плазматической мембране / регулирование функций ИФН в ответ на вирусную инфекцию	6p25.3
<i>KLF4</i>	Крупнель-подобный фактор 4	Требуется для поддержания барьерной функции кожи. Участвует в дифференцировке эпителиальных клеток	9q31.2
<i>POLI, STARD6, MBD2</i>	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 6, methyl-CpG binding domain 2	Репарация ДНК / транспорт липидов / медиатор сигнала метилирования, играет роль в генерации Т-клеток памяти CD8 <sup>+</sup>	18q21.2
<i>TAGAP</i>	T-cell activation RhoGTPase activating protein	Активация Т-клеток	6q25.3
<i>CARD14</i>	Caspase recruitment domain family, member 14	Клеточная адгезия, передача сигнала в клетках, взаимодействуют с BCL10 (белком, который действует как положительный регулятор апоптоза клеток и активации NF- $\kappa$ B)	17q25.3
<i>DDX58</i>	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	Участвует в распознавании дц РНК вируса и регуляции иммунного ответа	9p21.1
<i>ELMO1</i>	engulfment and cell motility	Фагоцитоз и миграция клеток, необходимые для опосредованной TLR** -7 и -9 индукции ИФН $\alpha$ с помощью ДК***	7p14.2-7p14.1

Ген	Описание	Функция	Локализация
<i>ZMIZ1</i>	Zinc finger, MIZ-type containing 1	Кодирует член семейства белков PIAS (белковый ингибитор активированного STAT****). Кодируемый белок регулирует активность различных факторов транскрипции, включая рецептор андрогенов, Smad3/4 и p53	10q22.3
<i>RPS6KA4, PRDX5</i>	Рибосомальная S6-киназа, peroxiredoxin 5	Кодирует член семейства серин/треониновых киназ RSK (рибосомальная S6-киназа), фосфорилирует различные субстраты, включая CREB1 и c-fos, антиоксидантная защитная роль в различных тканях в нормальных условиях и во время воспалительных процессов	11q13.1
<i>PTTG1</i>	Ген 1, трансформирующий опухоль гипофиза	Контроль митоза, трансформации клеток, репарации ДНК и регуляции генов	5q33.3
<i>CSMD1</i>	CUBand Sushi multiple domains 1	Супрессор опухолевых процессов	8p23.2
<i>ZNF816A</i>	Zinc finger protein 816A	Может участвовать в регуляции транскрипции	19q13.41
<i>GJB2</i>	Gap junction protein, beta 2	Cell-to-cell channels that facilitate the transfer of ions and small molecules between cells	13q12.11
<i>SERPINB8</i>	Serpin peptidase inhibitor clade B member 8	Ингибиторы высокомолекулярных сериновых протеиназ (серпины) регулируют разнообразные внутриклеточные и внеклеточные процессы, такие как активация комплемента, фибринолиз, коагуляция, клеточная дифференцировка, подавление опухолевых процессов, апоптоз и миграция клеток	18q21.3

**Примечание.** \*NK — natural killers, естественные киллеры; \*\*TLR — Toll-подобные рецепторы; \*\*\*ДК — дендритные клетки; \*\*\*\*STAT — signal transducer and activator of transcription, сигнальный белок и активатор транскрипции.

Значение эпигенетических альтернатив при псориазе также было показано в модификациях гистона (H). У пациентов с псориазом выявляют пониженные уровни ацетилизованного H3 и H4 и повышенные уровни ме-

тилированного НЗК4. Другим кандидатом на важную роль в течении псориаза может быть микроРНК (miRNA). В недавних исследованиях было высказано новое понимание важности miRNA при псориазе. Сверхэкспрессия многих типов miRNA (например, miRNA-21, -31, -146) играет пусковую или усиливающую роль, но, с другой стороны, отмечается подавление экспрессии других miRNA (например, miRNA-145-5p, -197) у пациентов с псориазом. Одной из наиболее изученных miRNA на сегодняшний день является miRNA-210. Сообщают о значительном повышении уровня miRNA-210 в CD4<sup>+</sup> Т-клетках и эпидермисе у пациентов с псориазом. Более того, miRNA-210 способствует активации Th1 и Th17, увеличивая уровни ИЛ-17, снижая при этом ИЛ-4. Это приводит к дисбалансу в популяции Т-клеток (Th1/Th-2 и Th-17/Treg). Дифференцировка клеток Th2 также подавляется за счет торможения экспрессии STAT6 и тирозин-протеинкиназы Lyn (LYN).

### 1.2.2. Микробиом и псориаз

Было показано, что на протяжении всей жизни человека микробиом относительно стабилен. Нездоровый образ жизни (например, курение, употребление алкоголя или нездоровое питание), а также стресс влияют на гомеостаз этой микросреды. Особенно важную роль играет качество еды. Из-за использования гормонов и антибиотиков в животноводстве, а также из-за индустриализации сельского хозяйства в целом питание может быть дополнительным фактором риска, нарушающим правильные отношения в микрэкосистеме кишечника. Известно, что воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к коморбидной патологии, однако роль изменений микробиома кишечника при псориазе до конца не изучена.

При псориазе отмечается изменение микробиома кожи, при этом чаще всего встречаются стафилококки и стрептококки. Напротив, *Propionibacterium acnes* обычно присутствует на коже здорового человека и почти отсутствует на коже пациента с псориазом. Такое нарушение качественного состава микробиоты провоцирует иммунную реакцию, активируя Т-клетки, которые, в свою очередь, продуцируют ИЛ-22, что и приводит к обострению кожного воспалительного процесса. Известно, что *Bacteroides fragilis* или *Clostridium* способствуют дифференцировке Т-регуляторных клеток. Дрожжеподобные грибы *Candida* являются частью нормальной микробиоты человека, однако количественно их значительно больше на коже или на слизистых оболочках при псориазе, при этом *Candida albicans* выявляется чаще всего. Колонизация данными грибами способствует активации противогрибкового иммунитета и иммунной системы в целом, что может быть связано с патогенезом псориаза.

### 1.2.3. Провоцирующие и факторы риска псориаза

Развитие клинических симптомов псориаза, как правило, связано с воздействием провоцирующих факторов (табл. 1.3).