

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS

■ Мельникова Виктория Юрьевна

■ Остроухова Оксана Николаевна

■ Лущик Марина Валерьевна

■ Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко

■ Melnikova Victoria Yurievna

■ Ostroukhova Oksana Nikolaevna

■ Luschik Marina Valerevna

■ Voronezh State Medical University named after
N.N. Burdenko

E-mail: mrs.victory03@gmail.com

Резюме

Псориаз - хроническое заболевание неинфекционной природы, в развитии которого важная роль отводится генетическим факторам. Псориаз является одним из наиболее актуальных хронических дерматозов, диагностика которого по-прежнему сложна. Данная патология обусловлена сложным взаимодействием между врожденной и адаптивной иммунными системами. Основу заболевания составляет интеракция Т-клеток, кератиноцитов и дендритных клеток, называемых также клетками Лангерганса. Исследования показали, что псориаз поражает не только кожу пациента, но и другие системы органов, что приводит к развитию сопутствующих заболеваний. Целью данной работы является анализ и объединение современных представлений о патогенезе псориаза. Материалы и методы исследования представлены обзором медицинской литературы в поисковых системах «PubMed» и «E-library». Результаты исследования представляют собой обобщение современных патогенетических аспектов, объясняющий возникновение данного заболевания, в котором также участвуют интерлейкины, такие как ИЛ-23, ИЛ-17 и другие. Микроорганизмы, которые заселяют кожу больных, также могут быть вовлечены в развитие псориаза. Примерами могут выступать эндогенные ретровирусы и грибы. Делается заключение о том, что псориаз - заболевание мультифакториальной природы, в возникновении которого также играют роль наследственные факторы.

Ключевые слова: кожные заболевания, псориаз, интерлейкины, воспаление, развитие заболевания, иммунная система.

Psoriasis is a chronic non-infectious disease, in the development of which genetic factors play an important role. Psoriasis is one of the important medical and social problems, the diagnosis of which is still difficult. This pathology is caused by a complex interaction between the innate and adaptive immune systems. The basis of the disease is the interaction of T cells, keratinocytes and dendritic cells, also called Langerhans cells. Studies have shown that psoriasis affects not only the patient's skin, but also other organ systems, which leads to the development of concomitant diseases. The purpose of this work is to analyze and combine modern ideas about the pathogenesis of psoriasis. The materials and methods of the study are presented by a review of medical literature in the search engines "PubMed" and "E-library". The results of the study are a generalization of modern pathogenetic aspects explaining the occurrence of this disease, in which interleukins such as IL-23, IL-17 and others also participate. Microorganisms that inhabit the skin of patients may also be involved in the development of psoriasis. Examples include endogenous retroviruses and fungi. It is concluded that psoriasis is a disease of multifactorial nature, in the development of which hereditary factors also play a role.

Key words: skin disease, psoriasis, interleukins, inflammation, disease development, immune system.

Библиографическая ссылка на статью

Мельникова В.Ю., Остроухова О.Н., Лущик М.В.
Современные представления о патогенезе псориаза // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 2. - С.24-29.

References to the article

Melnikova V.Yu., Ostroukhova O.N., Luschik M.V. Modern concepts of the pathogenesis of psoriasis // Innova. - 2025. - T. 11. - № 2. - P.24-29.

Псориаз представляет собой аутоиммунное заболевание мультифакториальной природы, проявляющееся образованием чешуйчатых, уплотненных и эритематозных бляшек на коже [1, 2, 3]. Вопрос патогенеза псориаза является одной из наиболее значимых тем в дерматологии и здравоохранении. Помимо генетической предрасположенности, причинами развития псориаза могут быть экологические и

инфекционные факторы [4, 5, 6]. Решению этой проблемы посвящено много научных работ. Однако диагностика и лечение псориаза сложны по сей день [7, 8]. Кожные проявления псориаза разнообразны. Воспаление не ограничивается только псориатической кожей, но и затрагивает различные системы органов [9, 10, 11]. Таким образом, псориаз является системным, а не только дерматологическим заболеванием [12, 13, 14]. В эпидермисе человека есть клетки, которые

играют важную роль в патогенезе этого заболевания [15, 16, 17]. Это дендритные клетки Лангерганса, которые захватывают антигены, проникающие в эпидермис, осуществляют их процессинг и после транспортируют в лимфатические узлы, где они представляются лимфоцитам для запуска иммунного ответа [18, 19, 20].

Материалы и методы исследования.

Было проведено изучение медицинской литературы в поисковых системах «PubMed» и «E-library». Рассмотренные публикации содержали доказательную и клиническую базы по наиболее современным и актуальным данным.

Результаты исследования и их обсуждение.

Псориаз, в основном, поражает кожу, но может происходить и поражение других органов, что приводит к развитию сопутствующих заболеваний. Начальные симптомы псориаза чаще всего возникают на разгибательных участках конечностей, особенно в области локтей и коленей, а также на коже головы. Метаболический синдром и гиперлипидемию у больных псориазом выявляют чаще, чем у людей, не страдающих им. Из-за расстройства обмена веществ, в псориазической бляшке выявляют большое количество окисленных липопротеинов низкой плотности [1]. У больных происходит нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот, гиперпродукция свободных радикалов и оксида азота, которые участвуют в процессах кератинизации. Также наблюдаются такие проблемы как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, диабет 2 типа и избыточный вес [1]. Хроническое воспаление низкой степени может оказывать совокупное влияние, приводящее к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме увеличенного риска сердечно-сосудистых недугов, псориаз также связан с большой распространенностью заболеваний желудочно-кишечного тракта и хроническими патологиями почек [1].

Псориаз существует в различных формах. Например:

Бляшечный псориаз. Этот вид псориаза представляет примерно 90% всех случаев псориаза. Характерными клиническими признаками являются четко очерченные, покрасневшие, зудящие бляшки, которые покрыты серебристыми чешуйками. Эти бляшки могут сливаться друг с другом, образуя обширные участки пораженной кожи. Обычно они локализуются на туловище, на разгибательных поверхностях конечностей и в области

волосистой части головы [2, 3, 4].

Обратный псориаз. Обратный псориаз, известный также как сгибательный псориаз, поражает складки между пальцами и проявляется в виде слегка эрозивных эритематозных бляшек и пятен [2, 3, 4].

Каплевидный псориаз. Каплевидный псориаз представляет собой одну из форм псориаза, которая характеризуется внезапным началом и образованием маленьких эритематозных пятен. Чаще всего это состояние наблюдается у детей и подростков, может являться следствием стрептококковых инфекций миндалин группы А [3, 4].

Пустулезный псориаз. Пустулезный псориаз представляет собой заболевание, проявляющееся образованием множества сливающихся стерильных пустул. Он может проявляться как в локализованной, так и в генерализованной форме. Генерализованный пустулезный псориаз имеет острое течение и быстрое прогрессирование. Он проявляется в виде диффузного покраснения кожи и субкорнеальных пустул, часто сопровождаясь системными симптомами [3, 4, 5].

Эритродермический псориаз. Эритродермический псориаз — это серьезное состояние, характеризующееся тем, что более 90% кожной поверхности поражено эритематозными и воспаленными участками. Эритродермия может возникнуть на фоне любого типа псориаза и нуждается в немедленной медицинской помощи [4, 5].

Кожный микробиом имеет важное значение в процессах иммунной регуляции и защите от инфекционных агентов, он способствует синтезу антимикробных пептидов и формирует биопленки. Одним из факторов, способствующих развитию псориаза, является заселение кожи такими бактериями, как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, а также вирусом папилломы человека, эндогенными ретровирусами и грибами, включая *Malassezia* и *Candida albicans* [6]. Стрептококковые пирогенные экзотоксины (SPE) и стафилококковые энтеротоксины могут функционировать как суперантигены, из чего можно сделать вывод, что указанные бактерии способны провоцировать воспалительные процессы в коже, связанные с активированием Т-клеток и моноцитов [7]. При взаимодействии с молекулами МНС класса II суперантигены активируют Т-клетки, обладающие специфическими сегментами генов V β Т-клеточных рецепторов (TCR). Исследования *in vitro* продемонстрировали, что, помимо

способности запускать активацию большого числа Т-клеток, суперантигены также способны активировать и усиливать синтез цитокинов клетками, которые экспрессируют молекулы МНС класса II, включая активированные кератиноциты, независимо от Т-клеток [8]. Антигены, которые находятся на поверхности штамма стрептококка, имеют сходство с человеческими кератинами, особенно с кератином типа 1 [9]. Это сходство может вызвать перекрестную реакцию, что в свою очередь приведет к ответам, зависимым от Т-клеток. Взаимодействие клеток с антигенами приводит к возникновению кожного воспаления, которое долгое время сохраняется [8, 9]. Это воспаление является характерной чертой псориаза, приводящей к неконтролируемому росту кератиноцитов и нарушению их дифференциации. В коже и суставах пациентов с псориазом были обнаружены клоны Т-клеток с уникальной перестройкой Т-клеточных рецепторов. Некоторые из этих клонов имеют происхождение из миндалин и могут представлять собой ответ организма на бактериальные инфекции. Это явление может быть связано с молекулярной мимикрией — Т-клеточные клоны формируются в ответ на инфекцию, вызванную стрептококком, такую как ангина или фарингит, и впоследствии повторно активируются в коже. Здесь они реагируют на эпитопы, схожие с кератином-16 и кератином-17, которые вырабатываются гиперпролиферативными кератиноцитами эпидермиса. Известно, что постоянная и неконтролируемая активность Т-клеток может вызывать различные аутоиммунные заболевания [8, 9].

Патогенез псориаза можно разделить на начальную и поддерживающую фазы. В последней наблюдается непрерывное прогрессирование заболевания. Патогенез также связывают с нарушениями врожденного и адаптивного иммунного ответа кожи, который отвечает за возникновение и поддержание псориазического воспаления [10].

Дендритные клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Один из предполагаемых механизмов их действия — распознавание антимикробных пептидов (AMP), который секретируется кератиноцитами в ответ на повреждение и чрезмерно экспрессируется в псориазической коже. AMP стимулирует высвобождение цитокинов и хемокинов, вызывает гибель собственных кератиноцитов и привлекает клетки врожденного иммунитета (макрофаги,

нейтрофилы) и клетки адаптивного иммунитета (Т-клетки) [10, 11]. Кроме того, под действием AMP высвобождается часть собственной ДНК и РНК. Пептид также вызывает некроз некоторых клеток из-за своего высокого положительного заряда в результате электростатического взаимодействия с отрицательно заряженными клетками млекопитающих [11, 12]. Наиболее изученными AMP являются β -дефенсины и кателицидин. Последний высвобождается из поврежденных кератиноцитов и со временем образует комплекс с генетическим материалом других поврежденных клеток. Активированные дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы и выделяют фактор некроза опухоли TNF- α , IL-23-Th17 [12, 13]. Активация адаптивного иммунного ответа с помощью различных подмножеств Т-клеток приводит к поддерживающей фазе псориазического воспаления. Воспалительная среда активирует пролиферацию кератиноцитов через TNF- α , который стимулирует важные адгезины, факторы роста, хемотаксические полипептиды и IL-17 [13, 14]. В патогенезе псориаза помимо IL-17 участвуют и другие интерлейкины.

Интерлейкин-8 (IL-8) относится к группе хемокинов, основным свойством которых является обеспечение хемотаксиса в очаги воспаления различным типам клеток, таким как нейтрофилы, моноциты и эозинофилы. Важная биологическая функция этого воспалительного цитокина — его активность в качестве индуктора хемотаксиса нейтрофилов. Уровень IL-8 в плазме крови пациентов с псориазом значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми и снижается после лечения [14]. Стимуляция фибробластов псориазической кожи IL-8 или трансформирующим фактором роста- α резко повышает выработку IL-8 этими клетками. Следовательно, фибробласты очень чувствительны к этому цитокину и могут выделять его по аутокринному механизму. При псориазе количество рецепторов для IL-8 на нейтрофилах увеличивается в 1,5 раза. Количество IL-8 в эпидермисе заметно повышается, особенно в острой фазе псориаза. В то же время кератиноциты являются основным источником IL-8 во время развития поражения [15].

Интерлейкин-12 (IL-12) относится к семейству воспалительных цитокинов и состоит из двух субъединиц. Основными продуцентами интерлейкина являются моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и активированные лимфоциты. IL-12 играет важную роль в активации клеточно-

опосредованного иммунного ответа, а также в запуске эффективных механизмов защиты организма против вирусов, бактерий, грибов и простейших [15, 16, 17]. Основными клетками-мишенями IL-12 являются естественные клетки-киллеры (NK) и Т-лимфоциты. Главными функциями IL-12 являются: стимуляция развития Т-лимфоцитов, усиление их способности уничтожать клетки, а также стимуляция размножения NK- и Т-лимфоцитов. В псориазных бляшках и окружающей коже наблюдается увеличенный уровень р40-субъединицы IL-12 [17]. Увеличенная экспрессия гетеродимера IL-12 в коже, пораженной псориазом, в первую очередь выявляется в таких клетках как: макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, и лимфоциты CD15+. Лечение с использованием ультрафиолетового излучения значительно уменьшает уровень IL-12 [17].

Интерлейкин-1 (IL-1) является одним из первых цитокинов, вырабатываемых в ходе иммунного ответа, и выполняет определённую опосредованную функцию при псориазе. Обычно IL-1 синтезируется макрофагами, включая тканевые, а также кератиноцитами в ответ на различные поражающие факторы [17, 18]. IL-1 вызывает экспрессию кератина-6, который является маркером гиперпролиферирующих кератиноцитов, на транскрипционном уровне в цитоскелете кератиноцитов. Он также стимулирует синтез IL-2, что запускает «интерлейкиновый каскад» и активирует лимфоциты через синтез IL-4, IL-5 и IL-13 [17,18].

Интерлейкин-15 (IL-15) является одним из менее изученных цитокинов. По своим биологическим характеристикам этот интерлейкин очень похож на IL-2 и во многом действует как его синергист. IL-15 усиливает противоопухолевую активность Т-киллеров и NK-клеток, способствует продукции цитокинов CD4+лимфоцитами и может выступать в роли хемоаттрактанта для Т-лимфоцитов. В коже у людей, страдающих псориазом, был зафиксирован высокий уровень IL-15. Патогенное воздействие IL-15 при псориазе связано с активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [18].

Интерлейкин-18 (IL-18), также известный как фактор, индуцирующий IFN- γ , активируется под воздействием стрессовых сигналов, как нейрогенного, так и бактериального происхождения. Высвобождение IL-18, вызванное стрессом, усиливает цикл взаимодействия IFN- γ / IL-18: после первой волны продукции IFN- γ лимфоцитами,

индуцированной IL-18, вновь синтезированный IFN- γ активирует моноциты и макрофаги, что приводит к повышению их активности. Повышение активности этих клеток, в свою очередь, способствует образованию IL-18 и его рецептора IL-18R, которые структурно связаны с семействами IL-1 и IL-1R. При псориазе фиксируется увеличение уровня IL-18 в псориазных бляшках. IL-18 может иметь значительное значение на ранних этапах развития псориаза, так как он привлекает и активирует иммунокомпетентные клетки [18].

Иммуногенетика IL-23 тесно связана с псориазом. Данный интерлейкин представляет собой димер, состоящий из специфической субъединицы p19 и субъединицы p40, общей с IL-12. IL-23 экспрессируется врожденными и адаптивными иммунными клетками, включая Th17, NK-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и ROR γ t+ врожденные лимфоциты. Сигнализация опосредуется через гетеродимерные рецепторы, экспрессируемые обоими клетками. Было обнаружено, что однонуклеотидные полиморфизмы в области, кодирующей цитокин IL-23 (субъединицы p40 и p19), повышают риск развития псориаза [16,17,18].

Патогенез псориаза зависит также от подтипа псориаза. Пустулезный псориаз характеризуется чрезмерной экспрессией транскриптов IL-1 β , IL-36 α и IL-36 γ . Однако в патогенез пустулезного псориаза также вовлечена сигнальная система IL-17. Пациенты с генерализованным пустулезным псориазом отвечают на лечение препаратами против IL-17. При каплевидном псориазе стрептококковые суперантигены способствуют увеличению количества Т-клеток в коже [19].

При псориазическом артрите и псориазе ногтей наблюдается повышенная экспрессия TNF- α , NF κ B, IL-6 и IL-8 в ногтях, пораженных псориазом, что соответствует маркерам воспаления, обнаруженным в коже, пораженной псориазом. Патопатология псориазического артрита и псориаза схожа: при этом типе артрита синовиальная ткань вырабатывает воспалительные цитокины IL-1 и IFN- γ . Разрушение костей при патологиях суставов, в частности при артрите, частично опосредовано сигнальным путем IL-17A [19, 20]

LL37 (антимикробный пептид) - один из двух хорошо изученных Т-клеточных аутоантигенов при псориазе. CD8+ Т-клетки, активированные LL37, участвуют в распознавании аутоантигенов и секреции цитокинов Th17. Эти CD8+ Т-клетки вырабатывают IFN- γ , а CD4+ Т-клетки

вырабатывают IL-21 и IL-22. Специфические к LL37 Т-клетки обнаруживаются в пораженной коже и крови и соотносятся с активностью заболевания. Другие кандидаты на роль аутоантигенов - липидные антигены, вырабатываемые фосфолипазой A2 (PLA2) группы IVD (PLA2G4D), и кератин 17, который вырабатывается волосными фолликулами [20].

Выводы. В ходе обзора медицинской литературы по теме было выяснено, что современные взгляды на псориаз связаны с наследственными аутоиммунными реакциями. Эти реакции осуществляются через Т-клетки, дендритные клетки и выделяемые ими TNF-α и интерлейкины. Псориаз может вызывать осложнения, проявляющиеся различными патологиями органов и систем, а также приводить к расстройству обмена веществ. Немаловажную роль в его развитии играют также обсемененность кожи микроорганизмами. Продолжение исследований в этой области способствует более глубокому пониманию патогенеза заболевания и позволяет детальнее анализировать все процессы, происходящие в организме при данной патологии.

Литература.

1. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347. PMID: 31491865; PMCID: PMC6769762.
2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3. PMID: 17658397.
3. Е. В. Матушевская, М. В. Коновалова, Е. В. Владимирова, Е. В. Свирцевская. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 634-643. – DOI 10.17116/klinderma201918051634. – EDN NIXGCJ.
4. М. Ю. Николаева, К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский. Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите и псориазе / Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 6. – С. 33-43. – DOI 10.25208/vdv1282. – EDN YNZXPZ.
5. Белай, Д. Д. Особенности патогенеза при различных формах псориаза // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2024 // Сборник тезисов LXXXV научно-практической конференции с международным участием 2024 – С. 41. – EDN CDLFEJ.
6. М. А. Орлина, О. А. Коренских, Ж. В. Черная. Изменение микробиома кожи при псориазе // Вектор научной мысли. – 2024. – № 5(10). – С. 112-115. – EDN EJQOXY.
7. Анисимова, А. С. Изучение роли β-гемолитического стрептококка в патогенезе псориаза в экспериментальных условиях // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 18-19. – EDN RYHWHN.
8. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease // *Clin Exp Immunol.* 2007 Vol. 148 Is. 32-46. PMID: 17328715; PMCID: PMC1868863. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03356.x
9. В. Р. Хайрутдинов, А. Ф. Михайличенко, М. С. Мухина. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 78-85. – EDN ONVBVT.
10. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the immunology of psoriasis // *Yale J Biol Med.* 2020 Vol.110 Is. 97-110. PMID: 32226340; PMCID: PMC7087066.
11. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review // *JAMA.* 2020 Vol.323 PMID: 32427307. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.
12. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis // *Int J Mol Sci.* 2020 Vol. 21. PMID: 33050592; PMCID: PMC7589905. DOI: 10.3390/ijms21207488
13. Куц, Л. В. Современные аспекты патогенеза псориаза // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 029-032. – EDN RMTNML.
14. Слонецкая, А. Г. Псориаз: аспекты патогенеза, современные методы лечения // Молодёжь и медицинская наука // Материалы III межвузовской научно-практической конференции молодых учёных 2015. – С. 285-289. – EDN VYVYVJZ.
15. Н. Г. Гумаюнова, А. С. Нестеров. Новое в патогенезе и лечении псориаза // Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI веке". – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 214. – EDN UADMVD.
16. Гаврилюк, А. А. Современные аспекты патогенеза и терапии псориаза // Высшее государственное учебное заведение Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия". – 2015. – Т. 15, № 3-2(51). – С. 300-306. – EDN VIMSQJ.
17. Zhu Q, Zhao L, Ding H, Song J, Zhang

Q, Yu S, Wang Y, Wang H. Interleukins and psoriasis // J Cutan Med Surg. 2024 Vol. 28 PMID: 38314729. DOI: 10.1177/12034754241227623. Epub 2024 Feb 5.

18. Iznardo H, Puig L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: pathogenetic role and therapeutic perspectives// Expert Rev Clin Immunol. 2021 Vol. 199 Is. 187-199. PMID: 33538202. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1886081. Epub 2021 Feb 17.

19. Р. Р. Денишев, А. А. Максимова. Псориаз: этиология, патогенез, лечение // Новосибирск: Ассоциация научных сотрудников "Сибирская академическая книга"—2017. Том № 3 (14). —, 2017. — С. 47-53. — EDN XVXSPJ.

20. О. А. Притуло, И. В. Рычкова. Современные представления о патогенезе псориаза // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т. 20, № 1. — С. 141-153. — EDN YUBZKJ.