

Теории возникновения и течения псориаза

Стрессовые ситуации и псориаз.....	1
Курение и патология кожи. Ладонно-подошвенный пустулёз	3
Этиология, классификация, лечение псориаза. Системная терапия	4
Генетическая теория	10
Нейрогенная теория.....	11
Эндокринная теория	13
Иммунная теория	14
Обменная теория	15
Вирусная теория	16
Инфекционная теория	17
Провоцирующие псориаз факторы (триггеры)	18
Псориаз как результат воспаления нервных окончаний	21
Роль фокальной (очаговой) инфекции в развитии псориаза	24
Роль микрофлоры тонкого кишечника в патогенезе псориаза.....	26
О современных взглядах на этиологию псориаза.....	29
Мутация гена CARD14 как вероятная причина псориаза	38
О скорости деления и отмирания клеток.....	39
Интоксикационная концепция Дж. Пегано.....	40
Антиокислительная гипотеза	42

Стрессовые ситуации и псориаз

Канадский учёный Ганс Селье, биолог по образованию, в 30-х годах нынешнего столетия ввёл в обиход понятие «стресс». Что такое стресс и влияет ли он на течение псориаза? Стресс – это состояние напряжения организма, нервной системы под действием неблагоприятных факторов – например, холода, голода, психических и физических травм.

Нервная система человека связана с деятельностью мозга. Головной мозг — орган высшего управления всеми функциями тела, орган интеллекта и эмоций человека. Эмоциями (от латинского слова — возбуждать, волновать) называют психические состояния, выражающие субъективное отношение людей ко всем видам переживаний — и радостных, и горестных.

В процессе эволюции эмоциональные состояния сыграли положительную роль: они создавали условия для лучшего приспособления человека к внешней среде. Установлено, что у людей, испытывающих

отрицательные эмоции, повышается количество адреналина в крови. Это приводит к сбою работы нервной системы, многих внутренних органов, в том числе печени, почек и желудка. Поэтому во время стрессовых состояний: горя, неприятных известий, резкого возбуждения — ухудшается сон, пропадает аппетит. Адреналин выделяется, как правило, при гневе, негодовании, страхе. Эти эмоции появлялись у людей в течение многих тысячелетий в условиях какой-то реальной опасности. Мудрая природа снабдила организм мощными защитными реакциями, и повышенное содержание адреналина в крови мгновенно приводит к повышению свёртываемости крови и сужению кровеносных сосудов. Такая реакция была необходима нашим далеким предкам, чтобы предотвратить повышенную потерю крови при ранениях.

XX век внёс свои коррективы в существовавшие тысячелетиями стереотипы, практически изменив подобные ситуации. В корне изменилась вся жизнь человечества, а генетический аппарат человека за последние 100 тысяч лет практически не изменился, и осталась древнейшая связь отрицательных эмоций с выделением в кровь адреналина.

Ещё около 2,5 тысяч лет назад отец медицины Гиппократ разделял всех людей по типу нервной системы и темпераменту на сангвиников, холериков, флегматиков и меланхоликов. Позднее, по конструктивному складу людей стали подразделять на астеников, нормостеников и гиперстеников.

Уже давно доказано, что между типом нервной системы человека, его темпераментом, конструктивным складом и псориазом имеется тесная связь. Поэтому важно организовать в семье быт, досуг и питание индивидуально каждому члену семьи, особенно это касается больного псориазом.

Как показали исследования психиатров, дерматологов, холерики в большей степени подвержены отрицательным эмоциям (стрессам), чем флегматики или меланхолики, и у них чаще возникает обострение (рецидив) заболевания после неприятностей на работе, в семье и пр.

В прошлом столетии отечественные учёные профессора А.Г. Полотебнов, П.В. Никольский и др. впервые обратили внимание на определённую роль психоэмоциональных факторов в возникновении и развитии псориаза. В доступной литературе, да и многолетние наблюдения авторов за больными подтверждают роль психической травмы (болезнь или смерть родственников и пр.) и умственного переутомления (сессия, конкурс, соревнования и др.).

Профессор П.В. Никольский описал появление псориаза у кондуктора поезда после сильного нервного потрясения (обстрел состава неприятелем). Профессор И.С. Григорьев в течение 3-х лет наблюдал обострение псориаза у студентки мединститута во время экзаменационной сессии, постепенное исчезновение высыпаний без лечения в период летних каникул.

У больных псориазом обнаруживаются те или иные изменения со стороны нервной системы. Однако существуют взгляды, согласно которым функциональные (временные) изменения со стороны нервной системы у больных псориазом трактуются как вторичные. Несомненным является то, что у больных псориазом очень часто имеются функциональные нарушения со стороны центральной нервной системы и периферических её отделов, и они могут оказывать отрицательное влияние на заболевание, в частности, на его обострение.

А как влияет псориаз на психологию больного? Практическим вопросом занялись учёные г. Тарту. Были обследованы 117 больных псориазом путём использования специального вопросника, уточнения данных семейной жизни в детстве и оценки различных жизненных ситуаций и проблем, пользуясь специальной шкалой. Результаты обследования показали, что фактор общих невротических симптомов был выявлен у 51% мужчин и 70% женщин. Факторы страха и боязни у женщин выражены сильнее, чем у мужчин, и в

обоих случаях сильнее, чем в контрольной группе. По данным авторов, из факторов, провоцирующих обострение псориаза, на первый план выступают стрессовые ситуации у 56,6% обследуемых.

Источник:

В.Ф. Корсун, А.Ф. Корсун. Псориаз. Современные и старинные методы лечения. СПб, 1999 г.

Курение и патология кожи. Ладонно-подошвенный пустулёз

Источник: А.М. Соловьев, М.А. Гомберг, В.А. Аковбян

РМЖ, http://www.rmj.ru/articles_2319.htm (Центр. кож.-вен. ин-т, Моск. мед. стомат. ин-т)

В статье дан подробный анализ воздействия фактора курения на состояние кожи, рассматривается возможный риск возникновения различных заболеваний кожи под влиянием курения. Предлагаются аргументы для объяснения пациентам опасности курения и для пропаганды здорового образа жизни.

Введение

Курение является одной из самых частых причин смерти, которую человек в силах предотвратить. Между тем в мире ежегодно табак уносит около 3 млн. человеческих жизней.

Курение чётко связано с развитием рака легких, эмфиземы, хронического бронхита, стенокардии, инсульта, вызывает внезапную смерть, аневризму аорты и заболевания периферических сосудов, а также другую серьёзную патологию внутренних органов.

Менее известны и ещё менее изучены наружные проявления и последствия курения. Хотя кожные проявления как следствия курения и не столь зловещи в сравнении с болезнями внутренних органов, они вполне реальны и являются причиной значительного количества смертей. Знания о воздействии курения на кожу очень нужны врачам в качестве ещё одного аргумента для объяснения пациентам опасности курения и для пропаганды здорового образа жизни. Может быть, именно это позволит некоторым больным остановиться и выбросить сигареты навсегда из своей жизни, особенно это касается тех людей, которые более заботятся о своём внешнем виде, чем о потенциальной опасности для внутренних органов. О важности информации, касающейся воздействия курения на кожу, говорит тот факт, что этой теме был посвящен целый раздел одного из номеров журнала Американской академии дерматологии.

Роль курения в этиологии и патогенезе псориаза

Хотя и не доказана четкая связь между курением и развитием псориаза, в ряде исследований показана некоторая ассоциация между этими двумя явлениями.

Результаты проведенных в разных странах исследований позволили установить, что среди больных псориазом постоянно и случайно курящие составляют 58,2%, тогда как в контрольной группе таких людей 43,5%. Постоянно курящих среди больных псориазом 46,2-47,5%, а в контрольной группе — 23,6-35,5%. Кроме этого, установлено, что 24,1% больных псориазом никогда не брали в рот сигарет, в контрольной группе некурящих оказалось почти в 2 раза больше — 42,8%. В аналогичных группах у женщин различия были еще более разительными.

Ряд авторов, исследовавших различные факторы риска псориаза, не обнаружили какой-либо достоверной связи между возникновением псориаза и курением. Зато отметили, например, что псориаз ассоциирован с

приемом алкоголя. Некоторые исследователи, не находя различий, касающихся курения между мужчинами, больными псориазом, установили такие различия среди женщин. Среди женщин, больных псориазом, курящие составляли 40,3%, тогда как в популяции курящих женщин было 28%. Установлено, что у женщин, выкуривающих 1 пачку сигарет в день, риск возникновения псориаза в 3,3 раза выше, чем у некурящих женщин.

Исследования показали не только достоверную связь между псориазом и курением в момент проведения исследования, но и курением до начала заболевания. Кроме этого, установили связь между количеством выкуриваемых сигарет в день и риском возникновения псориаза — наибольший риск имели лица, выкуривающие 20 сигарет и более в день. Основными патологическими процессами, посредством которых табачный дым может воздействовать на генез псориаза, вероятно, являются нарушения в иммунной системе, нарушения микроциркуляции в коже, а также ослабление антиоксидантной защиты организма, которые наблюдаются у курящих людей.

Ладонно-подошвенный пустулёз

Хотя ряд учёных считают ладонно-подошвенный пустулёз (ЛПП) разновидностью псориаза, большинство исследователей рассматривают его как самостоятельную нозологическую единицу. Данные многоцентрового исследования (216 больных ЛПП и 626 — другими дерматозами) показывают, что 80% больных ЛПП курили в период возникновения заболевания, а в контрольной группе только 36% были курящими. Подсчитан относительный риск возникновения ЛПП у курящих по сравнению с некурящими, который оказался высоким. Данные этого крупного исследования подтверждены результатами других небольших научных работ. Патогенез ЛПП изучен очень плохо, и роль курения до конца неясна.

Центральную роль в патогенезе ЛПП, вероятно, играют нейтрофилы, и ЛПП является нейтрофильным дерматозом. Известно, что при курении повышается количество нейтрофилов в периферической крови и индуцируется их функциональное и морфологическое повреждение.

Возможно, в этом и заключается патогенетическая роль сигаретного дыма в генезе ЛПП, хотя N. Сох и соавт. не обнаружили каких-либо достоверных отличий в морфологии нейтрофилов у курящих и некурящих людей.

Этиология, классификация, лечение псориаза. Системная терапия

Источник: В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова. Псориаз. РМЖ, http://www.rmj.ru/articles_2316.htm .

Псориаз (чешуйчатый лишай) — одно из самых распространённых заболеваний кожи, относится к хроническим заболеваниям, которое протекает годами, сопровождается чередованием рецидивов и ремиссий.

Эпидемиология

По статистическим данным, приводимым различными авторами, этим заболеванием страдает около 2% населения Земного шара (например, в Дании — 2,9, в Северной Европе (включая Англию) — 2, США — 1,4, Китае — 0,37%).

Клиника

Псориаз характеризуется наличием монотипной сыпи в виде узелков (папул) диаметром от 1-3 мм до 2-3 см и более, розово-красного цвета, покрытых рыхло сидящими серебристо-белыми чешуйками. При поскабливании папул обнаруживают характерные для псориаза симптомы: «стеаринового пятна»,

«терминальной пленки», «кровавой росы». Начинается заболевание у разных больных не одинаково. Чаще в начале заболевания высыпаний немного, они длительное время могут сохраняться на одних и тех же местах, особенно на волосистой части головы и в области крупных суставов, постепенно прогрессируя, обычно под влиянием каких-либо провоцирующих факторов (травматизация, нарушение диеты, беременность или роды и др.). После инфекционных заболеваний (грипп, ангина и др.), тяжелых нервных потрясений, лекарственной непереносимости может сразу развиваться обильная сыпь с множеством элементов, как правило, мелких, отечных, располагающихся на всем кожном покрове.

В процессе развития заболевания, увеличения числа элементов, их периферического роста папулы сливаются и образуют бляшки разнообразных размеров и очертаний. Характерным для псориаза является феномен Кебнера (симптом изоморфной реакции), когда на месте травмы или царапины появляются характерные для заболевания псориатические папулы.

Излюбленной локализацией псориаза являются разгибательные поверхности конечностей, особенно в области локтевых и коленных суставов. Высыпания могут поражать кожу туловища. Часто поражается волосистая часть головы.

В течение псориаза различают прогрессирующую, стационарную и регрессирующую стадии.

Для прогрессирующей стадии характерно появление на новых участках кожи большого числа мелких, размером с булавочную головку, узелковых высыпаний, отмечается тенденция к периферическому росту элементов и развитие псориатических папул.

В стационарной стадии новые элементы не появляются. Имеющиеся на коже папулы перестают увеличиваться.

Регрессирующая стадия течения псориаза характеризуется уплощением псориатических бляшек, уменьшением шелушения и рассасыванием элементов, которое чаще всего начинается с центральной части. На месте регрессировавших высыпаний, как правило, остаются депигментированные пятна.

Классификация псориаза

Различают следующие клинические разновидности псориаза: обычный, экссудативный, артропатический, псориатическая эритродермия и пустулезный псориаз.

Экссудативный псориаз (*psoriasis exsudativa*) отличается от клинической картины обычного псориаза значительной экссудацией, в результате которой на поверхности папул образуются пластинчатые чешуе-корки желтоватого цвета. При удалении с поверхности папул чешуек-корок обнажается мокнущая, кровоточащая поверхность.

Пустулезный псориаз (*psoriasis pustulosa*) может проявляться в виде генерализованной или ладонно-подошвенной формы. Генерализованный пустулезный псориаз протекает тяжело, с лихорадкой, недомоганием, лейкоцитозом, повышением СОЭ.

Приступообразно на фоне яркой эритемы появляются мелкие поверхностные пустулы, сопровождающиеся жжением и болезненностью, расположенные как в зоне бляшек, так и на ранее не измененной коже.

Пустулезный псориаз ладоней и подошв встречается чаще, чем генерализованная форма. Высыпания, как правило, бывают симметричными и представляют собой внутриэпидермальные пустулы на фоне резкой гиперемии, инфильтрации и лихенизации.

Артропатический псориаз (*psoriasis arthropathica*) характеризуется наличием типичных высыпаний на коже, сопровождающихся поражением суставов, преимущественно мелких (кистей и стоп), реже крупных.

Диапазон клинических проявлений может варьировать от незначительных артралгий, особенно в начале, до инвалидизирующего состояния. Наиболее часто поражаются дистальные суставы. В начале заболевания наблюдаются моно- или олигоартриты, обычно асимметричные, при прогрессирующем течении может развиваться генерализованное поражение суставов. Отмечаются припухание, болезненность, ограничение подвижности суставов в результате инфильтрации и уплотнения параартикулярных тканей. В дальнейшем течении процесса могут образовываться вывихи, подвывихи, анкилозы, приводящие к деформации

суставов, и нередко наступает инвалидность больного.

Псориатическая эритродермия (erythrodermia psoriatica) — остро развивающийся, генерализованный процесс, характеризующийся на пике своего развития следующими признаками: резкой гиперемией, отечностью, инфильтрацией и лихенизацией, с большим количеством чешуек на поверхности. У больного повышается температура, возникают боли в суставах, ухудшается общее самочувствие.

Эритродермия может развиваться за счет постепенного прогрессирования псориатического процесса, слияния бляшек, а также под влиянием провоцирующих факторов, среди которых наиболее неблагоприятны избыточная инсоляция, передозировка ультрафиолетовых лучей или применение их (а также раздражающих наружных средств) в прогрессирующей стадии.

При псориазе могут наблюдаться поражения ногтей, проявляющиеся точечными вдавлениями на поверхности ногтевых пластинок (симптом «наперстка»), помутнением или появлением продольных и поперечных бороздок. Иногда ногтевые пластинки утолщены, деформированы, поверхность их неровная. В других случаях ногти крошатся, ломаются и отторгаются.

Гистопатология

Патогномоничным признаком псориаза является значительный акантоз с наличием удлиненных эпидермальных выростов, несколько утолщенных в их нижней части.

Над вершинами сосочков дермы эпидермис иногда истончен, характерен паракератоз, а в старых очагах — гиперкератоз. Зернистый слой выражен неравномерно, под участками паракератоза — отсутствует. В прогрессирующей стадии в шиповатом слое отмечается меж- и внутриклеточный отек, экзоцитоз с образованием очаговых скоплений нейтрофильных гранулоцитов, которые, мигрируя в роговой слой или паракератотические участки, образуют микроабсцессы Мунро. В базальном и нижнем рядах шиповатого слоя часто обнаруживают митозы. Соответственно удлинению эпидермальных выростов сосочки дермы удлиненны и расширены, иногда колбообразно, отечны, сосуды в них извилистые, переполненные кровью. В подсосочковом слое отмечается периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов.

Этиология и патогенез

Псориаз — мультифакторное заболевание. Различают два типа псориаза. Псориаз I типа связан с системой HLA антигенов (HLA Cw6, HLA B13, HLA B 17). Этим типом псориаза страдает 65% больных, дебют заболевания приходится на молодой возраст (18-25 лет). Псориаз II типа не связан с системой HLA антигенов и возникает в более старшем возрасте.

Несомненно большую роль в патогенезе псориаза играют изменения иммунной системы, обусловленные либо генетически, либо приобретенные под влиянием внешних и внутренних факторов. Провоцирующими моментами могут являться травмы кожи, стресс, применение некоторых медикаментов, злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания (особенно вызванные стрептококком, вирусными болезнями) и др. Нарушения иммунной системы выявляются как на клеточном, так и гуморальном уровне и заключаются в изменениях содержания иммуноглобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов, пула лимфоцитов в периферической крови, В- и Т- популяций и субпопуляций лимфоцитов, клеток-киллеров, фагоцитарной активности сегментоядерных лейкоцитов.

Считается, что первичные изменения при псориазе происходят как на уровне клеток дермального слоя, так и эпидермиса. Нарушения регуляции в клетках дермы вызывают избыточную пролиферацию в основном нормального эпидермиса.

Гиперпролиферация кератиноцитов приводит к секреции цитокинов и эйкозаноидов, которые обостряют кожное воспаление. В очагах поражения эпидермиса клетки, презентрующие антиген, продуцируют интерлейкин-1. Вероятно, интерлейкин-1 идентичен фактору активации Т-лимфоцитов эпидермиса (ЕТАФ), который продуцируется кератиноцитами и активирует лимфоциты тимуса. Интерлейкин-1 обуславливает

хемотаксис Т- лимфоцитов и за счет стимулирования их миграции в эпидермис может отвечать за инфильтрацию эпидермиса этими клетками.

Интерлейкины и интерфероны, продуцируемые Т- лимфоцитами, сами могут быть медиаторами в процессах гиперпролиферации кератиноцитов, а также медиаторами воспаления и таким образом способствуют поддержанию порочного круга, который определяет хронический характер псориаза.

Лечение

В соответствии с патогенетическими процессами терапия псориаза должна быть направлена на устранение воспаления, подавление пролиферации эпителиоцитов, нормализацию их дифференцировки.

К настоящему времени разработано много различных препаратов и методов лечения псориаза. Учитывая ограниченный объем настоящей публикации, в ней приводятся наиболее эффективные из них.

При назначении лечения больным псориазом необходимо учитывать распространенность кожных поражений, стадию заболевания, возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и противопоказаний к тому или иному методу лечения или лекарственному препарату.

Терапия псориаза должна быть комплексной и сочетать применение как препаратов для местной (наружной), так и системной терапии.

Наружная терапия. Применение местных препаратов уменьшает воспалительные явления, шелушение и инфильтрацию кожи. К таким препаратам относятся мази и кремы, содержащие салициловую кислоту (2%), серу (2-10%), мочевины (10%), дитранол (0,25-3%), а также глюкокортикоидные кремы, мази и лосьоны (растворы). Лосьоны обычно применяют при лечении поражений волосистой части головы.

В прогрессирующую стадию заболевания обычно назначают салициловую мазь или противовоспалительные гормональные мази. Начинают с наиболее легких — гидрокортизоновой, преднизолоновой. При повторных обострениях, выраженном воспалении необходимо применять более сильные — фторированные препараты (целестодерм, синалар, випсогал, белосалик и другие). Так, например, при применении мази «Белосалик», содержащей дипропионат b-метазона и салициловую кислоту, у 60-70% больных отмечается полный регресс высыпаний в течение 14 дней. При назначении лосьона в течение 21-28 дней наблюдается выраженный клинический эффект у более чем 80% больных. В последние годы стали применяться негалогенизированные глюкокортикоидные мази (адвантан, элоком). Из состава негалогенизированных мазей изъяты компоненты, содержащие фтор и хлор, что значительно уменьшило риск возникновения местных и системных побочных проявлений. Их можно применять в пожилом и в раннем детском возрасте. Выраженный противопсориазический эффект оказывают кремы и мази, содержащие дитранол (псоракс, цигнолин, цигнодерм). Дитранол обладает противоопролиферативным и противовоспалительным действием. Препарат назначают в возрастающих концентрациях по двум методикам: кратковременной (нанесение на высыпания на 20-30 мин) или длительной (нанесение 1 раз в день). Продолжительность распространенных форм заболевания составляет от 2 до 8 нед. Значительное улучшение и клиническое выздоровление в результате терапии дитранолом отмечено в 90% случаев. К возможным побочным действиям препарата следует отнести развитие местного отека, зуда, эритемы.

В последнее время появилось средство, действие которого основано на непосредственном влиянии на патогенетические звенья псориаза. Это — мазь псоркутан. В основе его химической структуры лежит кальципотриол — синтетический аналог наиболее активного метаболита витамина Д3. Взаимодействуя с рецепторами кератиноцитов, он подавляет их чрезмерное деление, нормализует процессы морфологической дифференциации, обладает противовоспалительными и иммунокорректирующими свойствами.

Эти свойства псоркутана определяют хорошие результаты лечения. К настоящему моменту уже накоплен большой клинический опыт по применению псоркутана. По данным Центра борьбы с псориазом, в котором проведено лечение псоркутаном более 200 пациентов, эффект, как правило, отмечается уже на 7-10-й день

от начала терапии: исчезает шелушение, высыпания бледнеют, сглаживаются и уплощаются. К концу 8-й недели наблюдается полное исчезновение высыпаний или значительное улучшение состояния кожи у подавляющего большинства больных. Важно, что псоркутан не вызывает в отличие от глюкокортикоидных препаратов атрофии кожи и дает стойкий эффект после применения. Ремиссия заболевания составляет иногда более года.

Хорошо сочетать лечение псоркутаном с ультрафиолетовым облучением (ПУВА или СФТ). Выраженный клинический эффект в виде регресса высыпаний при монотерапии псоркутаном составляет 43%, при комбинации с селективной фототерапией — 86% и ПУВА — 91%.

При длительном течении заболевания, при часто и постоянно возникающих обострениях псориаза имеет смысл периодически менять мази или чередовать их, так как кожа привыкает к медикаментам и долго применявшаяся мазь оказывает меньший эффект.

Системная терапия

Ароматические ретиноиды. Ароматические ретиноиды, применяющиеся уже около 20 лет в дерматологической практике для лечения ряда кожных болезней, заняли ведущее место в терапии больных псориазом. Механизм действия ароматических ретиноидов при псориазе заключается в торможении пролиферации клеток эпителия, нормализации процессов ороговения и стабилизации мембранных структур клеток, включая липосомы.

Разработки последних лет привели к внедрению нового ароматического синтетического аналога ретиноевой кислоты — ацитретина.

В отличие от своего предшественника — этретината он имеет ряд существенных преимуществ: не кумулируется в организме и период его полувыведения равен 50 ч (против 100 дней). Это позволяет избежать или быстро ликвидировать ряд побочных явлений, возникающих при лечении ароматическими ретиноидами.

Ацитретин является действующим веществом препарата, который носит название неотигазон.

Неотигазон применяют в дозировке 20-25 мг в день. В случае необходимости дозировка препарата может быть увеличена до 50-75 мг в день. Курс лечения длится 6-8 нед.

Лечение неотигазоном оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении псориаза волосистой части головы, псориазического артрита и при псориазическом поражении ногтевых пластинок.

Многолетний опыт использования ароматических ретиноидов в Центре борьбы с псориазом более чем у 3000 больных показал, что наиболее эффективным является комбинированное применение ретиноидов с ультрафиолетовым облучением (ПУВА или СФТ) и местными противопсориазическими препаратами, воздействующими на пролиферативные процессы в коже.

Для сравнения можно привести следующие цифры. Монотерапия ароматическими ретиноидами приводит к клиническому излечению у 12% больных, к значительному улучшению — у 41% и улучшению — у 47% больных. Комбинированная терапия в 84% случаев дает клиническое излечение, в 12% — значительное улучшение и в 4% — улучшение. В тех случаях, когда имеются противопоказания для применения ультрафиолетового облучения, выраженный клинический эффект (67%) дает сочетание ретиноидов с псоркутаном.

Циклоспорин А представляет собой циклический полипептид, обладающий иммуносупрессивным эффектом. Действие циклоспорина обусловлено подавлением секреции интерлейкинов и других лимфокинов активированными Т-лимфоцитами, что приводит к снижению активности Т-лимфоцитов как в дермальном слое, так и в эпидермисе больных псориазом и косвенно воздействует на состояние сосудов, гиперпролиферацию эпидермиса, а также на активность клеток воспаления. Наряду с этим циклоспорин подавляет рост кератиноцитов. Этот эффект может быть обусловлен подавлением фактора роста кератиноцитов из моноядерных лейкоцитов в сочетании с прямым действием на рост кератиноцитов.

Циклоспорин показан больным с тяжелыми формами псориаза, когда обычная терапия неэффективна или

имеются противопоказания к другим методам лечения.

Препарат назначают из расчета 1,25 — 2,5 мг на 1 кг массы тела в день. В случае необходимости доза может быть увеличена до 5 мг на 1 кг массы тела в день. Длительность лечения составляет 4-8 нед.

Метотрексат. Является антагонистом фолиевой кислоты, цитостатиком. В связи с антифолиевым эффектом препарат подавляет синтез ДНК и размножение клеток и в меньшей степени синтез РНК и белка. Наиболее чувствительны к препарату клетки с активной пролиферацией, в частности клетки эпителия кожи.

Назначают метотрексат в особо тяжелых случаях рефрактерного псориаза (артропатическом, пустулезном псориазе, эритродермии).

Методики лечения метотрексатом различны. С учетом данных о фармакокинетике препарата, клеточной пролиферации при псориазе наиболее целесообразно его назначение в три приема внутрь по 2,5-5 мг с 12-часовым интервалом каждую неделю или однократно в дозах 7,5-25 мг внутрь или 7,5-30 мг внутримышечно или внутривенно 1 раз в неделю. Лечение рекомендуется начинать с небольшой дозы (5-10 мг 1 раз в неделю), постепенно повышая ее до эффективной терапевтической при хорошей переносимости и нормальных показателях лабораторных исследований. Курс продолжают около 4 нед.

Нестероидные противовоспалительные препараты. При артропатическом псориазе, а также с целью уменьшения выраженности воспаления при экссудативном псориазе и эритродермии назначают нестероидные противовоспалительные препараты: индометацин, диклофенак (по 0,025-0,05 г 3 раза в день), напроксен (0,25-0,75 г 2 раза в сутки). Суточные дозы и продолжительность лечения зависят от выраженности воспалительных изменений, интенсивности болей в суставах, переносимости препаратов. Длительность лечения составляет обычно 4-6 нед.

Фотохимиотерапия (ПУВА). Сочетанное применение длинноволновых ультрафиолетовых лучей (УФ-А) с длиной волны 360-365 нм и фотосенсибилизатора (8-метоксипсорален). При фотохимиотерапии основное значение придается взаимодействию активированного длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами фотосенсибилизатора с ДНК, с образованием моно- или бифункциональных связей, приводящих к торможению клеточной пролиферации за счет подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка. Действие фотохимиотерапии также может быть связано с иммуномодулирующим эффектом с нормализацией клеточного звена иммунитета, непосредственным воздействием на иммунокомпетентные клетки в коже, влиянием на биосинтез и метаболизм простагландинов. Фотохимиотерапию проводят с начальной дозы УФ-А, равной 0,25-0,5 Дж/см² по методике 4-разового облучения в неделю с постепенным увеличением дозы УФ-А на 0,25-0,5 Дж/см². Курс лечения обычно состоит из 20-30 процедур.

Селективная фототерапия (СФТ). При селективной фототерапии применяются средневолновые ультрафиолетовые лучи (УФ-Б) на длине волны 315-320 нм. Лечение начинается с дозировки УФ-Б лучей, равной 0,05-0,1 Дж/см² по методике 4-6 разовых облучений в неделю с постепенным наращиванием дозы УФ-Б на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру. Курс лечения включает обычно 25-30 процедур.

Климатотерапия. Хорошие результаты дает климатотерапия (санаторно-курортное лечение) на Черноморском побережье или на Мертвом море в Израиле. Лечебные факторы Мертвого моря включают УФ-излучение, температуру воздуха, влажность, атмосферное давление и состав солей в воде Мертвого моря. Мертвое море расположено на 395 м ниже уровня Мирового океана, и эти дополнительные слои атмосферы, а также испарения с поверхности воды фильтруют и задерживают вредные лучи солнца, создают идеальное соотношение длинноволновых (УФА 315 — 390 нм) и средневолновых (УФБ 300 — 315 нм) УФ-лучей. Средняя относительная влажность воздуха низкая, а температура воздуха высокая, количество солнечных дней в году достигает 330.

В районе Мертвого моря отмечается самое высокое (800 мм рт. ст.) на Земле барометрическое давление. Содержание кислорода в воздухе на 6-8% молекул на 1 м выше, чем на уровне Средиземного моря. Вода Мертвого моря содержит большое количество минералов и солей. Концентрация солей составляет приблизительно 300 г соли на 1 л воды, тогда как в Средиземном море — приблизительно 35 г соли на 1 л воды.

Лечение на побережье Мертвого моря включает солнечные ванны, начиная с 5 — 15 мин 2 раза в день с постоянным повышением солнечной экспозиции на 10 мин максимально до 6-8 ч ежедневно, в комбинации с морскими ваннами продолжительностью от 10 до 60 мин 2 — 3 раза в день. В зависимости от состояния кожного покрова производят коррекцию времени пребывания на солнце и в морской воде. В качестве наружной терапии применяют натуральные масла (авокадо, оливковое), индифферентные кремы и увлажнители, шампуни, содержащие минералы Мертвого моря, и дёготь. Иногда, в первые дни лечения, используют мази, содержащие серу, салициловую кислоту и дёготь.

Рекомендуемая длительность пребывания на Мертвом море — 28 дней.

Как показали наши наблюдения, при завершении курса лечения полное очищение кожных покровов отмечалось у 68% больных, значительное улучшение — у 22%, улучшение — у 10% больных. Ни у кого из пациентов не наступало ухудшения.

Аэрогелиоталассотерапия на Черноморском побережье, по данным Л.Т. Шецирули и соавт. (1983), показала следующие результаты: после 21-30-дневного курса у 23,3% больных отмечена ремиссия заболевания, у 40,2% — значительное улучшение и у 36,3% — улучшение.

Приведенные результаты и сравнительные данные свидетельствуют о высокой эффективности климатотерапии на Мертвом море.

Литература:

1. В.В. Владимиров. Диагностика и лечение кожных болезней. Москва. 1995.
2. С.И. Довжанский, С.Р. Утц. Псориаз. Саратов. 1992.
3. Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю.К. Скрипкина. Москва. Медицина. том 2, 1995.
4. Л.В. Меньшикова. Эффективность лечения больных псориазом на Мертвом море (Израиль). В сб. Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи. Москва, 1997;73-4.
5. Roenigk H., Maibach H. Psoriasis. 2nd ed. 1990.
6. Weinstein G., Gottlieb A. Therapy of Moderate-to-Severe Psoriasis. 1993.

Генетическая теория

*Среди теорий этиологии псориаза одной из основных в настоящее время считается генетическая теория, которая основана на случаях семейного проявления этого дерматоза. Псориаз – упорно рецидивирующее системное заболевание, развивающееся, как правило, у генетически предрасположенных лиц.

При изучении роли наследственности в возникновении псориаза получены данные, очевидным образом свидетельствующие в пользу этой концепции. Было установлено, что нарушение обменных процессов в крови и коже больных стойки, возникают рано, предшествуют клиническим проявлениям и выявляются у клинически здоровых кровных родственников при семейном псориазе. Изменения метаболизма белков, жиров, ферментов и электролитов при псориазе также передаются по наследству, что формирует предрасположенность к болезни. Полагают, что в основе этого процесса лежат энзимопатии генетического происхождения. Проявление же заболевания наблюдается под влиянием экзо- и эндогенных факторов (физическое воздействие, инфекционные заболевания, социальные факторы и т. д.).

В.Н. Мордовцев и З.М. Гетлинг (1976) обнаружили в сосудах кожи больных псориазом и их кровных родственников однотипные ультраструктурные патологические изменения, которые появляются задолго до клинических проявлений заболевания. Были определены значения эмпирического риска наследования псориаза. Для сибсов пробанда, т.е. сибсов, относительно которых проводится сравнение, риск составляет 6,1-7,75% (сибсы – братья и сестры, имеют 50 % общих генов); если оба родителя здоровы – 4,7%; при наличии одного больного родителя – 14,5-16,7% (при теоретической вероятности 25% для ребенка в этом случае). У 60% пациентов обнаруживаются родственники и предки, страдающие или страдавшие псориазом.

Вообще исследованиями последних лет установлено, что псориаз связан с различными генетическими маркерами, наличие которых является риском развития заболевания. С. И. Довжанский (1973) не исключает влияния вируса на генетический аппарат клетки. В результате внедрения вируса в геном клетки нарушается код наследственной информации и создается новый геном трансформированных клеток с изменёнными наследственными свойствами.

Тем не менее, будучи мультифакториально наследуемым, псориаз не является, строго говоря, наследственным заболеванием. Полигенные болезни (псориаз, рак, сахарный диабет, шизофрения, ИБС, артериальная гипертензия и многие другие) наследуются сложно. Для них вопрос о наследовании не может быть решён на основании законов Менделя. Ранее такие заболевания характеризовались как болезни с наследственной предрасположенностью. Однако сейчас о них идёт речь как о мультифакториальных заболеваниях с аддитивно-полигенным наследованием с пороговым эффектом.

Доказано, что псориаз наследуется аутосомно-доминантно, с неполной пенетрантностью (мутация проявляется в фенотипе не у всех особей). Изучение молекулярно-генетических основ развития чешуйчатого лишая позволило установить важную роль в детерминации предрасположенности к псориазу по многим генам. На сегодняшний день картировано несколько хромосомных локусов предрасположенности к псориазу. Наиболее значимым в этой группе считается локус PSORS 1 в регионе бр21.3, простирающийся от гена MICA до гена CDSN, где располагаются и гены системы HLA (Human Leukocytes Antigens), среди которых антиген HLA-Cw6 проявляет достоверную ассоциацию с заболеванием. Возможно, локус PSORS 1 содержит не один главный ген, ответственный за возникновение псориаза, а скорее кластер аллелей, которые связаны с развитием заболевания. В настоящее время показаны ассоциация аллеля 2 и совокупности аллелей 1/2 маркера M6S190 с тяжелым течением псориаза. Установлена ассоциация антигенов тканевой совместимости HLA-B13, HLA-B17 с вульгарным псориазом, HLA-B27 — с артропатическим псориазом.

Среди этиологических и патогенетических факторов псориаза можно выделить предрасполагающие к развитию болезни и провоцирующие ее клинические проявления. Сегодня можно утверждать, что одним из основных предрасполагающих факторов является генетический. Вместе с тем причина псориаза мультифакториальна: патогенными факторами являются изменения липидного, ферментного, частично белкового и углеводного обменов, сдвиги аминокислотного метаболизма, сочетание с очагами фокальной инфекции стрептококковой или вирусной природы. В сущности, как уже говорилось выше, наследуется не сам псориаз, а предрасположенность к нему — изменения нейроэндокринных механизмов, сдвиги в обмене веществ, особенности строения кожи. Следует учитывать, что псориаз вообще встречается весьма часто, и потому наличие заболевания у родителей (или других родственников) и у детей не всегда связано с генетическими факторами. Исходя из вышесказанного, псориаз, будучи полиэтиологическим заболеванием, требует при своем лечении такого же многостороннего подхода.

Источники:

- Г. М. Беляев, П. П. Рыжков. «Псориаз. Псориапатическая артропатия» (1998) – <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N17/psoriaz.htm> .
- И. В. Хамаганова. «Современные подходы к терапии псориаза» (2006).
- Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2014).
- Сайт Medinfo.ru – <http://www.medinfo.ru/sovety/derm/03.phtml> .

Нейрогенная теория

Основоположник отечественной дерматологии А. Г. Полотебнов считал (1886), что псориаз представляет собой симптомы вазомоторного невроза. Вазомоторный — означает связанный с мышцами в стенках кровеносных сосудов, в основном артерий. От сокращения этих мышц меняется просвет артерий, т.е. вазомоторный невроз — это спазм артерий, от чего ухудшается кровоснабжение участка кожи.

Многие исследователи указывают на важную этиологическую и патогенетическую роль при псориазе нервно-психической травмы. Ещё в 60-х годах XX века было установлено, что при псориазе содержание ацетилхолина увеличено в нервных окончаниях кожи и так называемых исполнительных органов, что позволяет, вообще говоря, рассматривать псориаз как кожную реакцию, в основе которой лежат нейрогенные механизмы. Нейрогенные влияния на возникновение и течение псориаза подтверждаются как результатами многочисленных специальных функциональных неврологических исследований, выявивших у больных псориазом существенные функциональные нарушения центральной и периферической нервной системы, так и терапевтическим эффектом при применении медикаментозных средств, направленных на нормализацию их функций.

Н.Г. Боголево и др. (1976) с помощью электроэнцефалографических исследований выявили у больных псориазом нарушения функционального состояния образований ствола мозга на основании изменения биоэлектрической активности головного мозга. Установлена зависимость между степенью изменений ЭЭГ и вегетативно-сосудистыми расстройствами, такими, как колебания АД, головные боли, гипергидроз др. Другие исследователи рассматривают неврозоподобные состояния, отмечаемые у больных псориазом, как следствие, а не причину болезни, т.к. различные формы псориаза могут вызывать дисфункцию вегетативной нервной системы и нервно-психические нарушения в виде неврозоподобных состояний.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что провоцирующее влияние на проявление псориаза или обострение его течения оказывают воздействие на организм «чрезвычайных раздражителей» (термин И. П. Павлова), или «стрессоров» (термин Г. Селье), к числу которых относятся сильные эмоции, травмы, инфекции, интоксикации и т. п. Тщательное обследование больных псориазом позволило установить соотношение между стрессором и тяжестью заболевания. Не было выявлено каких-либо специфических черт в структуре личности, характерных для больных псориазом. Однако у них отмечаются отклонения в психоэмоциональном состоянии в виде нарушения подвижности нервных процессов — преобладание тормозных процессов над возбуждающими.

В прогрессирующей стадии психоэмоциональное состояние больных псориазом характеризуется депрессией с напряжением и нервозностью, а клинический регресс псориазных высыпаний не сопровождается улучшением психоэмоционального статуса. Часто начальные признаки спорадически возникающего псориаза можно сопоставить с какими-либо психотравмирующими ситуациями, хотя большинство авторов придерживаются мнения, согласно которому псориаз отнюдь не является психосоматическим заболеванием.

Суть событий, развивающихся в коже больных псориазом, сводится к преобладанию анаболических процессов, в основе которых лежит активизация генетического аппарата клеток «псориазной кожи». Принципиально такой процесс рассматривается как адаптационный, приводящий к увеличению синтеза нуклеиновых кислот и белков, составляющих материальный и структурный базис обеспечения долговременных приспособительных реакций.

Однако существуют взгляды, согласно которым функциональные нарушения со стороны нервной системы у больных псориазом трактуются как вторичные, являющиеся следствием дерматоза. Нервно-психический механизм хотя и объясняет некоторые особенности развития заболевания, в целом оставляет много сомнений. Ясно одно — у больных псориазом часто наблюдаются функциональные нарушения нервной системы и они не могут не оказывать влияния на течение дерматоза, в частности, на его рецидивы.

Источники:

- Г. М. Беляев, П. П. Рыжков. «Псориаз. Псориатическая артропатия» (1998) — <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N17/psoriaz.htm> .
Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2012)

Эндокринная теория

На современном уровне наших знаний псориаз можно представить как хроническое рецидивирующее системное заболевание, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц. В основе клинической симптоматики псориаза лежит повышенная репродуктивность клеток эпидермиса во всей коже больных, что указывает на нарушение активности центральных нейроэндокринных звеньев регуляторной системы, контролирующей функциональное состояние клеток.

Эндокринная теория этиологии берёт свое начало ещё от наблюдений А.Г. Полотебнова (1886), описавшего возникновение и обострение псориаза у женщин в период менструаций. О связи псориаза с функциональным состоянием половых желез впоследствии сообщали многие авторы. Известно также, что дерматоз может возникнуть во время грудного вскармливания, исчезнуть при следующей беременности, а затем снова появиться во время лактации, что ясно указывает на определяющую роль гормональных изменений в развитии рецидива или в наступлении ремиссии.

Несмотря на большой фактический материал, не представляется возможным выделить непосредственную роль какой-либо железы или гормона в патогенезе псориаза. Наличие у больных этим дерматозом различных эндокринопатий еще не позволяет утверждать, что они являются непосредственной причиной возникновения псориаза хотя бы потому, что подобные расстройства наблюдаются и при других заболеваниях, этиология которых установлена достоверно.

Вместе с тем следует заметить, что любая из представленных в этой рубрике теорий не может претендовать на полное описание наблюдаемых клинических особенностей. Представляется, что дальнейшее изучение вопросов этиологии и патогенеза псориаза должно идти по пути комплексного изучения иммунных нарушений и состояния систем, ответственных за гомеостаз.

Чтобы суперантигены, продуцируемые стафилококками, стрептококками или дрожжеподобными грибами, оказали непосредственное влияние на кератиноциты, необходимы определенные условия. Во-первых, необходима некоторая генетическая предрасположенность. Во-вторых, существенную роль в этом процессе играет система гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. При нормальной функции коры надпочечников суперантигены могут не проявлять своего пагубного влияния. Однако при длительном существовании фокальной инфекции функция коры надпочечников может истощиться, и тогда суперантигены могут привести к гиперпролиферации кератиноцитов, т.к. уменьшается супрессивное действие глюкокортикоидов на их митотическую активность. Одновременно следует учитывать функцию вилочковой и щитовидной желез, а также желудка и печени, поскольку последние принимают участие в метаболизме глюкокортикоидных гормонов.

Необходимо также учитывать и нарушение различных видов обмена, и деятельность центральной нервной системы, которые играют немалую роль в патогенезе псориаза. Таким образом, вероятнее всего, только с учетом мультифакториальности псориатической болезни можно приблизиться к расшифровке механизмов ее развития.

Источники:

Сайт Medinfo.ru – <http://www.medinfo.ru/sovety/derm/03.phtml> .

Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2012)

Иммунная теория

Одной из известных теорий возникновения псориаза является иммунная теория. Давно замечено, что основная генетическая предрасположенность к псориазу обычно реализуется при воздействии на организм провоцирующих факторов, среди которых видное место занимают очаги фокальной инфекции (хронический тонзиллит и др.), способствующие возникновению серьезных нарушений иммунных процессов.

Нарушения иммунитета, особенно его клеточного звена, по-видимому, являются одним из ведущих механизмов в развитии псориаза (З.Б. Кешилева и др., 1992; М.М. Левин и др., 1995). Современный уровень знаний позволяет определить псориаз как системную болезнь, проявляющуюся в виде иммунозависимого дерматоза (Ю.К. Скрипкин и др., 1993; А.М. Шутина, 1995). Существует предположение, что развитию первичного псориаза способствует повреждение эпидермиса вследствие аутоиммунной агрессии.

Кожа больных псориазом в прогрессирующей стадии заболевания обладает резко измененной реактивностью и сверхчувствительностью, что приводит к появлению на местах механического, химического, физического и других раздражений, высыпаний, характерных для псориаза, изоморфная реакция раздражения (феномен Кёбнера). Помимо воспалительных изменений в сосудах и инфильтрата из активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, наблюдается также повышение эпидермальной пролиферации кератиноцитов.

Из-за преобладания эпидермальной гиперпролиферации и скопления гранулоцитов причину псориаза долго искали в функциональном нарушении роста кератиноцитов, активности нейтрофилов или обмена арахидоновой кислоты. При псориазе выявлены отклонения иммуноглобулинов, иммунных комплексов, антител, способствующие возникновению микроабсцессов Мунро (небольших скоплений лейкоцитов). В экстрактах псориазных чешуек обнаружены антигенные компоненты, отсутствующие в коже здоровых лиц, а в сыворотке крови выявлены аутоантитела к ним. Это дает основание рассматривать псориаз как болезнь, в патогенезе которой играет роль аутоиммунный компонент (О.П. Комов, 1974).

Г.Я. Шарапова (1989) обнаружила повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных псориазом и установила тесную взаимосвязь между уровнем ЦИК и особенностями клинического течения болезни. D.J.M. Leung (1995) отметил, что золотистый стафилококк и стрептококки секретируют большое семейство экзотоксинов, играющих роль суперантигенов, способных связываться с белками главного комплекса гистосовместимости тканей на антиген-представляющих клетках-кератиноцитах, Т-лимфоцитах и моноцитах. Эти суперантигены у больных псориазом могут опосредовать активацию HLA-DR на кератиноцитах, инфильтрирующих Т-лимфоцитах и моноцитах. Селективная экспансия популяций Т-клеток локально может приводить к выделению цитокинов, обуславливающих пролиферацию кератиноцитов.

D.U.M. Hung et al. (1993) также считают, что псориаз может “запускаться” суперантигенами, например токсинами микробного происхождения.

Итак, не подлежит сомнению, что в развитии псориаза значительную роль играют клеточные иммунные механизмы. Однако иммунные реакции разыгрываются в целостном организме, поэтому необходимо

учитывать совокупность всех факторов. При этом чрезвычайно существенна роль наследственных факторов, эндокринных влияний, обменных нарушений и т.д.

Источники:

И. В. Хамаганова. Современные подходы к терапии псориаза (2006).

Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2014)

Обменная теория

Обменная теория возникновения псориаза основана на многочисленных наблюдениях, свидетельствующих о различных нарушениях обмена веществ у больных псориазом, в первую очередь — липоидного (жирового).

Многие авторы отмечают диспротеинемию, качественное и количественное изменение содержания в крови свободных аминокислот, нуклеопротеидов, тиоловых соединений, в т.ч. глутатиона, биогенных аминов, остаточного азота, гантоглобина, трансферрина, пропердина. В сыворотке крови увеличивается содержание гликозаминогликанов и церулоплазмينا, что свидетельствует о нарушении биосинтетической функции печени. Отмечено отсутствие на псориазных бляшках и вблизи них жир- и потоотделения; по выздоровлении жир- и потоотделение восстанавливаются.

Результаты гистохимических исследований позволили С. Куте и Э. Нейману (E. Neumann, 1957) считать первичным и определяющим процессом в развитии псориаза повышенную восстановительную активность клеток наружного слоя кожи (эпидермиса). Некоторые специалисты считают, что эпидермис при псориазе находится в так называемой фазе сверх восстановления, в основе которой лежат обменно-питательные расстройства. Y. Kamei (1958) обнаружил значительные нарушения окислительно-восстановительной активности в коже больных псориазом.

В прогрессивной стадии псориаза у больных бывает значительно нарушен азотистый обмен. Ещё классики отечественной дерматологии (А.Г. Полотебнов и др.) установили замедление обмена веществ у больных псориазом. Некоторые считали причиной псориаза накопление в организме токсических продуктов (см. в данной рубрике «Интоксикационную концепцию» Дж. Пегано). Исследования М.Г. Мгеброва с сотрудниками также подтвердили наличие у ряда больных псориазом различных обменных расстройств. В прогрессивной стадии псориаза основной обмен чаще повышен; у больных с пониженным основным обменом обычно обнаруживаются симптомы гипофункции щитовидной, половых или других эндокринных желез; у 60% больных псориазом нарушен общий углеводный обмен.

Концентрация свободных радикалов в коже при псориазе превышает их содержание в коже здорового человека в среднем в три раза. По мере выздоровления эта разница исчезает. Наблюдаются колебания концентрации микроэлементов, витаминов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Результаты исследования тканевого дыхания при псориазе свидетельствуют о развитии гипоксии, отрицательно сказывающейся на течении псориаза. В коже, особенно в псориазных элементах, повышается синтез гликогена, что подтверждается увеличением энергетического обмена с усилением ферментативной активности сукцинат дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, ускорением цикла развития клеток эпидермиса.

В плане нарушений обмена веществ при псориазе уже давно отмечена несколько пониженная температура тела у больных, что является показателем замедленного обмена веществ. Впоследствии были обнаружены

изменения со стороны белкового и липидного обменов. В последнем случае это позволяет некоторым авторам рассматривать псориаз как своеобразный липоидоз кожи или «холестериновый диатез», так как содержание общих липидов и холестерина у больных повышено. Это повышение является первичным и способствует начальным проявлениям дерматоза. Изменение липидного обмена стимулирует ороговение.

Обмен витаминов при псориазе также нарушен, что снижает адаптационные возможности организма. Содержание витамина С снижено в крови, повышено в коже; витаминов А, В₆, В₁₂ – снижено в крови. Аналогичные сдвиги наблюдаются между содержаниями меди, цинка и железа.

Терапевтический эффект безжировой диеты дал основание считать псориаз эпидермальным липоидозом (А. Я. Прокопчук, 1968). Умеренное голодание, малокалорийное питание, уменьшая самоотравление организма различными продуктами обмена веществ, ставит больного в наилучшие условия при терапии. Что касается углеводного обмена при псориазе, то одни авторы считают, что значительные нарушения этого обмена лежат в основе псориаза (примерно у 25% больных имеется диабет), другие относят эти нарушения к одному из проявлений болезни. По-видимому, расстройства обменно-эндокринных процессов не говорят об их причинном значении, а представляют собой вторичные изменения, обусловленные псориатической болезнью.

Источники:

Сайт <http://antipsor.khv.ru/psoriasis/> .

Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2012)

Вирусная теория

Ещё в начале прошлого века (Serkowski, 1913) сообщалось об открытии фильтрующегося вируса – возбудителя псориаза. В дальнейшем было опубликовано гигантское количество работ, подтверждающих и опровергающих вирусную этиологию псориаза. Например, А.М. Кричевский (1957), А.Ф. Ухин (1963), А.А. Студницин (1971), Кута (А. Kuta, 1960) высказывали предположение о вирусной природе псориаза. Однако многие исследователи, в частности, Г.Н. Гнуздев (1971), не подтверждают вирусную природу псориаза, так как идентификация возбудителя и воспроизведение псориаза в эксперименте не увенчалась успехом и не разу не было отмечено переноса псориаза от больного человека к здоровому.

В некоторых работах (А. Я. Прокопчук, 1954) показано, что «элементарные тельца», расцениваемые как вирусы, имеются и у здоровых людей и являются продуктами клеточного распада. Ряд исследователей обнаружили у некоторых больных псориазом изменения периферических лимфатических узлов. Однако подчеркивается, что ни разу не было отмечено переноса псориаза от одного лица к другому, несмотря на сотни произведенных переливаний крови от больных псориазом.

Отметим также, что возможные изменения генетического аппарата человека (см. в этой рубрике “Генетическая теория”) также могут быть рассмотрены в рамках вирусной теории этиологии псориаза (И.В.Хамаганова, 2006). Ряд авторов не исключают влияния вируса на генетические структуры клетки. В результате внедрения вируса в геном нарушается код наследственной информации и создается новый геном трансформированных клеток с изменёнными наследственными свойствами.

Для подтверждения вирусной природы псориаза необходимы, прежде всего, подбор среды обитания, изолирование и идентификация вируса, а этого сделать пока никому не удалось. Речь идет о так называемом ретровирусе, который передается врождённым путём. Особенность их заключается в том, что ретровирусы обладают способностью изменять “святыя святых” живой материи – генетический код хозяина. Особый фермент ревертаза позволяет им синтезировать ДНК на основе вирусной РНК. Так в клетке

появляется “лжепрограмма” (провирус), которая изменяет геном гораздо сильнее, чем это возможно при “нормальной” эволюционной изменчивости.

Таким образом, можно сказать, что вирусное происхождение псориаза не доказано, но соответствующая рабочая гипотеза должна разрабатываться, особенно на стыке различных теорий этиологии.

Источники:

И. В. Хамаганова. Современные подходы к терапии псориаза (2006).

Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2012)

Инфекционная теория

Инфекционная теория происхождения псориаза – старейшая среди других. Причина заболевания псориазом при этом связывается с самыми разнообразными возбудителями: особым видом спирохеты, криптококками, стрептококками, эпидермофитомом и др. Но ни один из этих микроорганизмов или грибков при проверочных исследованиях не оказался причиной псориаза.

Многие исследователи долго и упорно искали возбудителя псориаза. Еще более 100 лет назад сообщалось (Ланг, 1879) об открытии паразитарного «гриба», являющегося возбудителем дерматоза. Однако проверочные исследования, проведенные другими авторами, не подтвердили этих сообщений.

Существуют наблюдения, свидетельствующие о несомненном влиянии различных инфекционных заболеваний на возникновение и течение псориаза. Действительно, наибольшее количество больных псориазом поступало в стационар в осенне-зимний и зимне-весенний периоды, когда наблюдается более частая заболеваемость ангинами, ОРЗ, гриппом. Особенно часто псориазу сопутствовал хронический тонзиллит – у 89,9 %, что значительно выше средних показателей.

Высказывается мысль, что острые инфекционные заболевания влияют на течение дерматоза, ослабляя иммунитет на некоторых уровнях (обратимым и необратимым образом) и изменяя состояние вегетативной нервной системы больного.

Многие исследователи уделяли внимание связи появления первых высыпаний с перенесенными инфекционными заболеваниями. Однако доля таких больных оказалась небольшой – от 0,6% до 16,8%, по разным источникам. Развитие псориаза под влиянием острой и хронической инфекции, по мнению одних авторов, начинается вследствие поступления из очага инфекции импульсов в центральную нервную (вегетативный отдел) и эндокринную системы, что перестраивает реактивность организма. По мнению других, повреждение защитных регуляторных систем возникает в связи с воздействием на них токсинов. Некоторые авторы считают, что развитие псориаза при наличии очагов хронической инфекции обусловлено генетической предрасположенностью к данному дерматозу, а также генетическими нарушениями защитных механизмов, главным образом в коже.

Кроме того, существует и инфекционно-аллергическая теория возникновения и течения псориаза, сторонники которой предполагают, что это заболевание представляет собой аллергическую тканевую реакцию на сложную структуру стрептококков или вирусов или на продукты их жизнедеятельности.

В целом инфекционная (а также вирусная теория) этиологии и патогенеза псориаза до настоящего времени не нашли убедительного подтверждения.

Источники:

Г. М. Беляев, П. П. Рыжков. «Псориаз. Псориатическая артропатия» (1996) – см.

<http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N17/psoriaz.htm> .

Б. Т. Глухенький. Вопросы этиологии и патогенеза псориаза (2001).

Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2012)

Провоцирующие псориаз факторы (триггеры)

Существование различных провоцирующих факторов (триггеров, т.е. “спусковых крючков”) отмечают сами больные псориазом, указывая на возможные обстоятельства или состояния, на фоне которых возникали или обострялись проявления заболевания (приведены ниже в таблице).

Основными пусковыми механизмами при псориазе являются нервно-психическая травма, стресс, длительное напряжение. Согласно нервно-психической концепции стрессовые ситуации вызывают каскад биохимических и иммунологических реакций, которые приводят к развитию псориаза, хотя отрицательные эмоции могут не только способствовать возникновению и обострению псориаза, но и иногда вызывать регресс и даже разрешение клинических проявлений псориаза.

Фокальные (очаговые) инфекции – тонзиллит, холецистит, гайморит, отит, кариес, хламидиоз, трихомониаз и др.- играют большую роль как источник бактериотоксикемии. Эти инфекции повышают чувствительность организма пациента, что способствует возникновению или обострению псориаза. Кроме того, инфекции типа скарлатины, рожистого воспаления и др., вызываемые стрептококком, нередко провоцируют развитие и обострение псориаза. Имеются основания утверждать, что каплевидную форму псориаза провоцирует высоковирулентный стрептококк. У 55% пациентов с псориазом тесты на стрептококк дают положительные результаты, а у 68% – выделен стрептококк из очагов хронической инфекции. Таким образом, предварительная санация очагов фокальных инфекций как одного из триггер-факторов псориаза – одна из важных составляющих в лечении и профилактике псориаза.

См. также статью “Роль фокальной инфекции в развитии псориаза”.

Провоцирующие факторы, указанные больными	Для начала псориаза (%)	Для обострения псориаза (%)
Стрессовые состояния, длительное напряжение, нервно-психические травмы	49	41
Инфекционные (в том числе стрептококковые) заболевания, фокальная инфекция, вакцинации	15	21
Физические травмы и травматизация кожи (укусы, ожоги, порезы и др.)	14	12
Гормональные изменения при беременности, грудном вскармливании, в подростковый и климактерический периоды	6	6
Переохлаждение, особенно длительное	5	4
Интенсивная лекарственная терапия (особенно с	3	6

применением антибиотиков, фитопрепаратов и др.), т.е. лекарственная интоксикация		
Злоупотребление продуктами, обостряющими псориаз (цитрусовые, шоколад и т.д.), и пищевые отравления	3	4
Алкогольная интоксикация	2	3
Длительное пребывание на солнце (инсоляция), перемена климата	2	2
Прочие факторы	1	1

Что касается такого триггера, как лекарственная агрессия (интоксикация), то чаще других обострения псориаза вызывали:

- антибиотики (26%): тетрациклин, пенициллин, бициллин, левомецетин и др.;
- нестероидные противовоспалительные средства – НПВС (15%): бутадиион, ибупрофен, индометацин и др.;
- витамины: С (аскорбиновая кислота) и группы В (15%) – тиамин бромид (В₁), пиридоксин гидрохлорид (В₆), цианкобаламин (В₁₂);
- бета-блокаторы (13%);
- далагил, различные цитостатики, вакцины, сыворотки и др.

Возникновение и обострение псориаза может вызвать употребление алкоголя. Алкогольная интоксикация способствует генерализации процесса, возникновению осложнений, укорочению ремиссий. Этот дерматоз выявлен у 0,7% лиц, не употребляющих алкоголь, и у 5,3% пьющих. Пристрастие больного к алкоголю ограничивает возможности лечения. Неопрятность, неаккуратность, неурядицы в семье, нарушения режима лечения зачастую сводят на нет все усилия врачей.

При анализе влияния климатических факторов одни авторы выявили взаимосвязь заболеваемости псориазом с повышенной влажностью и усилением солнечной радиации, другие – с количеством выпавших осадков и относительной влажностью или с температурой и влажностью.

Первые проявления псориаза могут наблюдаться в любом возрасте – от 2–3 месяцев до глубокой старости, однако наиболее часто (около 65%) – в возрасте 21–40 лет. Замечено, что чем ранее начинается псориаз, тем более тяжело и с частыми рецидивами протекает он в дальнейшем. У людей старше 35 лет псориаз наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом, гастритами, язвенной болезнью желудка, циррозом печени, желчнокаменной болезнью, невротами, ожирением, что заметным образом влияет на развитие псориатического процесса.

Отдельно рассмотрим влияние стрессовых состояний и употребления алкоголя на развитие псориатического процесса.

О стрессовых ситуациях как провокаторах псориаза

Канадский учёный Г. Селье в 30-х годах прошлого столетия ввёл в обиход понятие «стресс». Что это такое — стресс и как влияет он на течение псориаза? Это состояние напряжения организма, нервной системы под действием неблагоприятных факторов, например, холода, голода, психических и физических травм.

В процессе эволюции эмоциональные состояния сыграли положительную роль: они создавали условия для лучшего приспособления человека к внешней среде. Установлено, что у людей, испытывающих отрицательные эмоции, повышается количество адреналина в крови. Это приводит к сбою работы нервной системы, многих внутренних органов, в том числе печени, почек и желудка. Такая реакция была необходима нашим далеким предкам, чтобы предотвратить повышенную потерю крови при ранениях. Современная жизнь внесла свои коррективы в существовавшие тысячелетиями стереотипы, практически изменив подобные ситуации. В корне изменилась вся жизнь человечества, а генетический аппарат человека за последние 100 тысяч лет практически не изменился, и осталась древнейшая связь отрицательных (и не только) эмоций с выделением в кровь адреналина.

Ещё около 2,5 тысяч лет назад Гиппократ разделял всех людей по типу нервной системы и темпераменту на сангвиников, холериков, флегматиков и меланхоликов. Позднее, по конструктивному складу людей стали подразделять на астеников, нормостеников и гиперстеников. Как показали исследования психиатров, дерматологов, холерики в большей степени подвержены отрицательным эмоциям (стрессам), чем флегматики или меланхолики, и у них чаще возникает обострение (рецидив) заболевания после неприятностей на работе, в семье и пр.

В прошлом столетии отечественные учёные профессора А.Г. Полотебнов, П.В. Никольский и др. впервые обратили внимание на определённую роль психоэмоциональных факторов в возникновении и развитии псориаза. В доступной литературе, да и многолетние наблюдения авторов за больными подтверждают роль психической травмы (болезнь или смерть родственников и пр.) и умственного переутомления (сессия, конкурс, соревнования и др.).

Были обследованы 117 больных псориазом путём использования специального вопросника, уточнения данных семейной жизни в детстве и оценки различных жизненных ситуаций и проблем, пользуясь специальной шкалой. Результаты обследования показали, что фактор общих невротических симптомов был выявлен у 51% мужчин и 70% женщин. Факторы страха и боязни у женщин выражены сильнее, чем у мужчин, и в обоих случаях сильнее, чем в контрольной группе. А из факторов, провоцирующих обострение псориаза, на первый план выступают стрессовые ситуации у более чем 40% больных.

У больных псориазом обнаруживаются те или иные изменения со стороны нервной системы. Однако существуют взгляды, согласно которым функциональные (временные) изменения со стороны нервной системы у больных псориазом трактуются как вторичные. Несомненным является: у больных псориазом очень часто имеются функциональные нарушения со стороны центральной нервной системы и периферических её отделов, и они могут оказывать отрицательное влияние на заболевание, в частности, на его обострение.

Влияние употребление алкоголя на псориаз

Специалистам дерматологических отделений и диспансеров нередко приходится видеть обострения проявлений псориаза после воскресенья, праздников. Этому удивляться не приходится, учитывая важную обезвреживающую функцию печени и рассматривая алкоголь в любом виде как гепато-токсический яд. Алкоголь в силу своей токсичности и отсутствия в нём необходимых питательных веществ: белков, жиров, углеводов, минеральных солей, витаминов и других компонентов – не может служить материалом для построения клеток живого организма, в том числе и изменённой кожи. Более того, попав в организм,

алкоголь почти немедленно начинает отрицательно влиять на различные биохимические процессы, происходящие при измененном обмене веществ больного псориазом.

Экспериментально и клинически доказано, что сильнее всего поглощают алкоголь клетки мозга и печени, чем и объясняется наибольшее поражение этих органов у пьющего человека. Недоокисленные продукты алкоголя (метаболиты) задерживаются в мозгу, печени, сердце, нервах, желудке и других органах до 15 суток. Повторные выпивки задерживают алкоголь во внутренних органах человека ещё на более длительный срок. Последствия такого накопления тяжелейшие. Алкоголизм и чрезмерное употребление алкоголя, как правило, приводит к недостатку в организме белков, витаминов и минеральных солей. Происходит снижение всасываемости, усвоения и использования организмом водорастворимых витаминов, особенно группы В и др.

Замечено, что употребление алкоголя отягощает течение псориаза, способствует генерализации неосложненного псориаза и переход его в псориаз эритродермический. Частота регистрации псориаза у хронических алкоголиков в 4,7 раза, по данным автора, превышает показатели распространения этого дерматоза среди населения. Автором наблюдалось 728 человек, злоупотреблявших алкоголем. Для выявления влияния систематического злоупотребления алкоголем на течение псориаза проведён сравнительный анализ клинических особенностей у страдающих алкоголизмом, бытовым пьянством и лиц, не злоупотребляющих алкоголем.

У подавляющего большинства из наблюдаемых больных, злоупотребляющих алкоголем, псориаз протекал с частыми обострениями, утрачивалась сезонность течения. У 55,2% больных этот дерматоз впервые проявился на фоне систематического злоупотребления алкоголем, у остальных клиническое течение псориаза стало более тяжёлым. У всех пациентов отмечался интенсивный зуд. При биохимическом обследовании установлено усугубляющее действие алкоголя на функции печени и почек. Так что больным псориазом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки даже в малых количествах.

Источники:

В.Ф. Корсун, А.Ф. Корсун. «Псориаз. Современные и старинные методы лечения» (1999).
Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. «Лечение псориаза» (2012)

[Псориаз как результат воспаления нервных окончаний](#)

Автор: участник форума **Львёнок**

Обсуждение в форуме — в теме: psoranet.org/topic/7604 (откроется в новом окне)

Механизм, описывающий появление псориаза, детально изучен.

Иммунокомпетентные клетки проникают в эпидермис и провоцируют усиленное деление кератиноцитов. Усиленное деление вызвано воспалительными процессами. Считается, что воспалительные цитокины выделяют именно иммунокомпетентные клетки. При этом иммунитет не может запустить механизм завершения воспаления.

Поведение иммунных клеток совпадает с поведением клеток при аутоиммунных заболеваниях, и причина подобного поведения иммунных клеток неясна.

В эпидермисе и в слое дермы, граничащим с эпидермисом, расположены различные виды нервных окончаний. За тактильную чувствительность отвечают клетки Меркеля, расположенные в шиповатом слое

эпидермиса (см. рис.). Вплотную к эпидермису расположены и тельца Мейсснера, воспринимающие прикосновения. В эпидермисе также находятся свободные нервные окончания.



Возможно предположить, что именно «воспалённые» нервные окончания запускают процесс воспаления и привлечения иммунокомпетентных клеток, которые в свою очередь усиливают воспаление и вызывают пролиферацию кератиноцитов.

Вероятно, эти «воспалённые» нервные окончания являются постоянным очагом воспаления, и это в свою очередь не даёт иммунитету запустить механизм остановки воспаления.

Когда в тексте говорится о «воспалённой» нервной ткани, то необходимо понимать, что имеется в виду определённое состояние нервной ткани в зонах, поражённых псориазом, отличное от состояния нервной

ткани в зонах здоровой кожи. Возможно, в этом определённом состоянии нервные окончания выделяют химические сигналы, привлекающие иммунокомпетентные клетки.

Попробую перечислить известные факты о псориазе и объяснить их с точки зрения «воспаления» нервных окончаний.

Многие люди с псориазом отмечают, что псориаз чешется. Причём сам процесс расчёсывания псориазных очагов доставляет много удовольствия. Зуд, возникающий при псориазе, очень похож на зуд, возникающий при заживлении обычной раны кожи. Дети в этот момент сдирают с раны толстые корки, под корками обнаруживается «молодая» розовая эластичная кожица, которая покрывается новым, тонким и эластичным, слоем корки. Через короткое время тонкая корка отпадает и происходит полное восстановление кожи.

В какой-то момент нервные окончания переходят в «особое» состояние и провоцируют сдирание толстой корки. Возможно, именно в этот момент они формируются в новой коже. Не исключено, что именно этот механизм срабатывает и в случае с псориазом. Желание отодрать чешуйку просто непреодолимое.

При псориазе нервные окончания, ответственные за появление зуда, постоянно находятся в состоянии «чешется». Обычную здоровую кожу чесать неприятно и даже больно. Многие люди с псориазом отмечают, что зоны псор-поражений чесать приятно.

То-есть при псориазе нервные окончания находятся не в том состоянии, в котором находятся нервные окончания в здоровой коже.

Второй факт, на который обратим внимание, это форма возникающих пятен. Очень часто первоначально пятна округлые.

Псориазное воспаление возникает сразу на определённой площади округлой формы. Далее оно может распространяться и принимать любую форму. В случае бляшечного псориаза отдельные бляшки могут слиться в большой очаг. При этом на коже может остаться сложный рельеф с воспалёнными пятнами и менее воспалёнными зонами между ними.

Первое проявление псориаза как пятна округлой формы может объясняться одновременным «воспалением» нервных волокон одного пучка периферийной нервной системы. Расширение бляшечного псориаза через возникновение пятен в соседней с существующим пятном зоне может объясняться механизмом передачи «воспаления» от одного пучка нервных волокон к другому в месте разделения пучка нервных волокон. Воспаление «поднимается» к месту ветвления и «спускается» к соседней группе нервных окончаний. Воспаление может передаваться и в местах переплетения различных нервных пучков.

Механизм расширения псориазного пятна по периметру может быть объяснен через поочерёдное воспаление соседних нервных окончаний без одновременного воспаления всего «соседнего» пучка.

Факт усиления зуда при употреблении определённых видов пищи отмечается некоторыми людьми с псориазом.

В отличие от механизма аллергической реакции, которая воздействует на отдельные зоны организма в целом, механизм усиления зуда при переваривании некоторых видов пищи субъективно действует только на псориазные зоны кожи. Одновременно на все. Известно, что у людей с псориазом тонкая кишка воспалена, при попадании в неё пищи, которая ещё больше её раздражает, возникает реакция нервной системы на усиление воспаления, и это мгновенно отражается на появлении зуда в нервных окончаниях в псор-зонах. Нервных окончаний в кишечнике мало, но, по-видимому, информации, получаемой от них, достаточно для лёгкого возбуждения нервной системы и проведения нервной системой «профилактических

мероприятий». В здоровой коже этих «мероприятий» человек не чувствует, в псор-зоне «воспалённых» нервных окончаний это проявляется в виде зуда. Во всех псор-зонах одновременно, где бы они ни находились.

Известно, что стрессовое состояние может послужить причиной обострения псориаза. Стресс — это предвестник драки, ран. Эволюционный опыт говорит о том, что в подобные периоды организм может быть подвержен травмам, что заставляет нервную систему находиться в более напряжённом состоянии, чем обычно. Что в свою очередь может усиливать «воспаление» нервных окончаний.

Возможно, в состоянии стресса нервные окончания заблаговременно вырабатывают химические сигналы, привлекающие иммунокомпетентные клетки к коже. И в зонах с псориазом это вызывает дополнительное обострение.

Как отмечают многие, курортотерапия благотворно влияет на течение псориаза. Уровень стресса в такие периоды близок к нулю. Нервная система «работает» в обычном режиме, дополнительные механизмы защиты выключены.

Регулярный недостаток сна также может служить причиной обострения псориаза, и это может быть объяснено тем, что нервная система в период бодрствования продолжает находиться в стрессовом состоянии, и короткого периода сна не хватает для её перехода в нормальное состояние, т.е. она без перерыва, круглые сутки, «приманивает» клетки иммунитета в кожу.

В случае отдыха на курорте существует возможность спать необходимое количество времени.

Принятие солнечных ванн часто вызывает ремиссию. После отдыха на Мёртвом море многие отмечают продолжительную ремиссию.

Наступление ремиссии после загара объясняется интенсивным выделением в коже витамина D, который останавливает деление клеток. Длительная ремиссия после отдыха на Мёртвом море может быть объяснена тем, что нервные окончания переходят в состояние, когда они не провоцируют иммунитет на образование нового воспаления. Специфический воздух Мёртвого моря содержит много компонентов, в том числе бром, положительное влияние которого на нервную систему широко известно. Но если находиться на Мёртвом море не загорая, то ремиссии за три недели достичь часто не получается.

Исключив провокатор в виде воспалённого нервного окончания, необходимо также остановить аутоиммуноподобные процессы в коже. Методы лечения, предусматривающие выжигание или замораживание участков эпидермиса и верхнего слоя дермы, уничтожают нервные окончания. По мере восстановления нервных волокон псориаз может возникнуть вновь.

Не обладая объективной информацией о том, чем отличаются нервные окончания в зонах поражённых псориазом, от нервных окончаний в зонах здоровой кожи, тем не менее можно отметить, что механизм постоянно действующего провокатора в виде «воспалённых» нервных окончаний, как можно видеть из вышеизложенного, вполне разумно объясняет как возникновение псориаза, так и немало известных фактов, с ним связанных.

Роль фокальной (очаговой) инфекции в развитии псориаза

Однажды на приём пришла мать с 8-летней девочкой, которая в течение 3-х лет болеет псориазом. При тщательном обследовании профессор установил, что кроме обильных высыпаний на коже ребёнка, у него обнаружены увеличенные миндалины, периодически беспокоит температура в вечернее время. При надавливании шпателем на миндалины из них выделяются гнойные пробки. Ребёнку и матери было

рекомендовано пройти лечение не только по поводу псориаза, но и по поводу обострения хронического тонзиллита...

В отделении находилась молодая женщина по поводу псориаза. После двух порций мороженого, обеда с говядиной больная заметила болезненность в области одного из зубов. Так как была суббота, зубного врача в больнице не оказалось. Больная терпела зубную боль два дня. Но в понедельник щека припухла, поднялась температура до 38,2° С и одновременно было отмечено увеличение числа свежих псориазных высыпаний и их размеров. Казалось, что объединяет эти два случая из жизни больных псориазом? Общим является то, что причиной обострения заболевания как в одном, так и во втором случае является так называемая фокальная (или очаговая, местная) инфекция.

Ещё в конце XIX века были известны случаи развития обширных псориазных высыпаний после острых лихорадочных заболеваний (гриппа, скарлатины, эризипелоида, полиартрита и др.). После острых инфекций или при обострении хронических очагов дремлющей инфекции (ангины, хронические тонзиллиты, кариозные зубы, воспаление носовых полостей и среднего уха, а так же воспаление придатков матки у женщин, воспаление предстательной железы у мужчин и др.), отмечена зависимость течения псориаза от характера или продолжительности инфекционного процесса.

Из многочисленных наблюдений следует, что на развитие псориаза большое влияние нередко оказывает тонзиллярная инфекция. Роль фокальной (очаговой) инфекции нередко учёные подтверждают обнаружением высокого титра антистрептолизина, гемолитических стрептококков в миндалинах и получением лечебного эффекта после удаления миндалин (тонзиллэктомии).

Как же получается, что какие-то миндалины горла влияют на кожные изменения псориаза? Оказывается, воздействие инфекционного очага на организм человека в целом может быть:

а) рефлекторным, когда изменённые болезнью импульсы из рецепторов миндалин создают очаг болезненного возбуждения в центральной нервной системе. В результате чего возникает функциональное нарушение со стороны различных органов и систем, обмена веществ, различных регуляторных систем (вспомним, почему у девочки поднималась вечером температура) и пр.

б) токсическим, когда вследствие всасывания токсических веществ при воспалении миндалин, больных зубов и др., происходит ответная реакция организма, снижаются показатели защитных сил человека. Всё это обуславливает изменения реактивности организма в сторону повышения аллергической перестройки по отношению к возбудителям стрепто- и стафилококковой инфекции, что создаёт дополнительные условия для возникновения рецидивов и обострения псориазного процесса.

Токсикоаллергическое влияние очагов фокальной инфекции проявляется при хроническом тонзиллите, когда миндалины не выполняют свою защитную функцию, нарушаются тонзиллярные барьеры. Однако характерные признаки тонзиллита (увеличение небных миндалин, гнойные пробки и т. д.) определяется не всегда. Причиной процесса в миндалинах могут быть скрытые очаги, когда миндалины внешне не изменены, и только тщательное обследование специалистом позволяет выявить скрытый очаг инфекции.

Итак, фокальную (очаговую) инфекцию можно рассматривать как дополнительный источник аллергии, имеющий отрицательное влияние на развитие псориаза, и особенно на его обострения в весенне-осенний периоды.

Профессором Ю.Ф. Королевым была выяснена роль небных миндалин в микробной сенсibilизации (повышенной чувствительности) больных псориазом, страдающих хроническим тонзиллитом, с помощью внутрикожных проб со специально приготовленными стрептококками и стафилококками. Обнаружено, что чаще с помощью данных проб выделяется болезнетворный стрептококк. Даже хирургическое удаление

миндалин с целью ликвидации очагов хронической фокальной инфекции не привело к нормализации показателей иммунитета, что служит показателем дальнейшего наблюдения таких больных, проведение им дополнительного профилактического лечения. Как указывала в своё время профессор Л.И. Гокинаева, кожа больных псориазом более чувствительна к стрептококкам и стафилококкам, чем у здоровых лиц. В связи с этим гнойные заболевания, особенно стрептококковые, способны провоцировать псориазные процессы, по-видимому, повреждая токсинами защитные и регулирующие системы кожи. Следует считать более рациональным, если миндалины выполняют свою функцию (реагируют на местную инфекцию, защищают организм в определённой степени от патогенных факторов), желательно их лечить консервативно (не хирургическим методом) одновременно с псориазом. Для этого на кафедре дерматовенерологии Минского мединститута разработана методика консервативного лечения (санации) миндалин у больных псориазом. Больным рекомендуют в амбулаторных или стационарных условиях при явных проявлениях обострения хронического тонзиллита тубусный кварц ежедневно в течение 10 дней, принимать окситетрациклин (взрослым) по 0,2-0,5 г 3 раза в день 7-10 дней; миндалины и горло полоскать 2-5% раствором питьевой соды 2-3 раза в день или смазывать их настойкой эвкалипта, экстрактом родиолы или проводить ингаляции ментоловым маслом. Процедуры желательно проводить и профилактически весной и осенью.

Профессором Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии В. Н. Балиным было установлено, что заметное отрицательное влияние оказывают на течение и результаты лечения, больные зубы. Отмечено, что частота кариеса зубов у больных псориазом составила 76,3%, в среднем на каждого больного приходилось 3,7 невылеченных зуба с кариесом. Кроме того, обнаружены вероятные источники аллергии в виде пародонтоза, дефекты имевшихся протезов зубов, зубных отложений, рыхлости и синюшности десневых сосочков, воспаления слизистых дёсен и др.

Выявленные очаги стоматогенной инфекции и аллергии лечились консервативно и хирургическими методами. Результаты с хорошим эффектом отмечены у 81,4% больных, что более чем на 30% выше результатов в контрольной группе. Отдалённые результаты лечения таких больных подтвердили лучший исход лечения таких больных псориазом при совместной работе дерматолога и стоматолога.

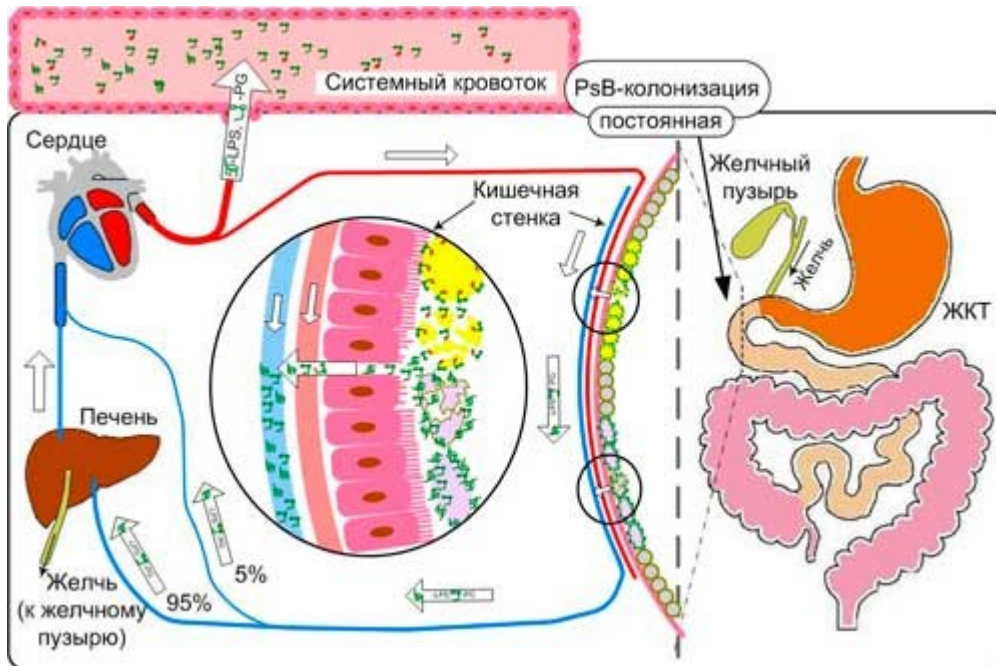
Источник:

В.Ф. Корсун, А.Ф. Корсун. Псориаз. Современные и старинные методы лечения. СПб, 1999.

Роль микрофлоры тонкого кишечника в патогенезе псориаза

Автор: участник форума **Mikhail Inq**

Обсуждение в теме форума: <http://psoranet.org/topic/3845/> (откроется в новом окне).



В работе (Гумаюнова 2009b) впервые были представлены предварительные результаты исследования просветной микрофлоры проксимального отдела тонкого кишечника у 80 псориатиков и контрольной группы из 20 здоровых человек. У 70% обследованных псориатиков был поставлен диагноз SIBO (более E5 КОЕ/мл). Причем у 21% псориатиков SIBO составлял E9 – E11 КОЕ/мл, у 35% составлял E7 – E8 КОЕ/мл.

(SIBO = Small Intestinal Bacterial Overgrowth = Синдром избыточного бактериального роста (в тонком кишечнике) = СИБР)

Во всех случаях SIBO были выявлены *E.coli*, *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., что предполагает транслокацию толстокишечной микрофлоры в тонкий кишечник и обуславливает существенное поступление LPS и PG в кровоток.

У 25% людей с псориазом были обнаружены *Enterococcus faecium*, у 10% – *Klebsiella pneumonia*, у 5% – *Proteus vulgaris*. В контрольной группе SIBO не наблюдалось, патогенная флора не обнаруживалась.

При изучении биоптатов дистальных участков двенадцатиперстной кишки у всех псориатиков с SIBO были обнаружены морфологические признаки хронического воспалительного процесса. Корреляционный анализ показал связь между степенью выраженности SIBO и значением PASI (коэффициент корреляции R=0,46) и между степенью выраженности SIBO и стажем заболевания (R=0,43).

Аналогичные результаты представлены в (Гумаюнова 2009с), где количество обследованных псориатиков составляет 100 человек.

В диссертационной работе обобщены результаты предшествующих исследований (Гумаюнова 2009а). Обследовался 121 псориатик: с псориазом средне-тяжелой степени (PASI в диапазоне 20-30) было 52 чел., с псориазом тяжелой степени – 69 чел. (PASI более 30). У всех пациентов псориаз находился в прогрессирующей стадии. В контрольную группу были включены 43 практически здоровых человека.

Отметим, что люди с псориазом с PASI ≥ 20 составляют примерно 12% от всего контингента псориатиков. Т.е. результаты, полученные в работах (Гумаюнова 2009а, Нестеров 2009), характеризуют BLC-носительство (BLC – Blastocystosis) и состояние кишечной микрофлоры относительно небольшой подгруппы (около 12%)

всего контингента псориаитиков. Однако именно эти пациенты имеют псориаиз в наиболее серьезной форме (средне-тяжелой и тяжелой степени) и многие из них также имеют псориаитический артрит.

При лечении BLC+ пациентов с псориаитическим артритом по комбинированной схеме, которая (в дополнение к стандартной схеме) включала тинидазол, интести-бактериофаг, энтеросгель, линекс и хилак-форте, значительное улучшение наступило у 46,8% пациентов. При лечении по стандартной схеме – только у 36,1% (Нестеров 2009).

Сводные результаты исследований просветной микрофлоры проксимального отдела тонкого кишечника (Гумаюнова 2009а) представлены в книге (Песляк 2011, Табл.3).

Уровень SIBO более E5 КОЕ/мл (ОМЧ > 5) был обнаружен у 95 (78,5%) псориаитиков. Среднее ОМЧ (общее микробное число) для псориаитиков составило 3 x E6 КОЕ/мл, что существенно выше, чем в контрольной группе – 1,1 x E3 КОЕ/мл. Была обнаружена корреляция между уровнем SIBO и типом, тяжестью и продолжительностью заболевания псориаизом.

У 93% людей с псориаизом обнаружены Bifidobacterium spp. – в среднем 2 x E5 КОЕ/мл (в контрольной группе у 40%, в среднем 250 КОЕ/мл). У 84% псориаитиков обнаружены Lactobacillus spp., в среднем 4,6 x E4 КОЕ/мл; (в контрольной группе у 19%, в среднем 350 КОЕ/мл). У 65% псориаитиков обнаружены Enterococcus spp. – в среднем 2 x E5 КОЕ/мл (в контрольной группе не обнаружены). У части псориаитиков обнаружены Str.pyogenes (9%) и Str.viridans (30%) (в контрольной группе не обнаружены).

Максимальное (на 2-4 порядка) превышение имело место у BLC+ псориаитиков, у BLC(-) псориаитиков также было существенное (на 1-2 порядка) превышение над контрольной группой.

(Материал представляет собой фрагмент из книги «Модель патогенеза псориаиза. Часть 1. Системный псориаитический процесс.» (Песляк 2012). В этой работе роль микрофлоры тонкого кишечника в патогенезе псориаиза проанализирована более подробно.)

Литература:

а. Гумаюнова Н.Г. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориаитической болезни на фоне бластоцистной инвазии. Дис. к.м.н, Челябинск, 2009, 169 с., [link](#).

б. Гумаюнова Н.Г., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С., Магомедов М.А. Новые подходы к диагностике кишечного дисбиоза у пациентов с псориаитической болезнью. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, 2009;(2):93-97. [link](#)

с. Гумаюнова Н.Г. Выявление синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке при псориаитической болезни. Аспирантский вестник Поволжья, 2009 (3-4): 162-4. [link](#)

Нестеров А.С. Особенности патогенеза и терапии хронических дерматозов при бластоцистной инвазии. Дис. д.м.н, Санкт-Петербург, 2009, 298 с., [link](#).

Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаиза. Часть 1. Системный псориаитический процесс, Москва, МУРЕ, 2012, 84 с. [ISBN 9785905504013](#), [link](#).

О современных взглядах на этиологию псориаза

“Последний взгляд на этиологию болезни, перевод для себя скорый, поэтому немножко кривой...”

subbtkin, см. [сообщение](#)

Типичная гистопатологическая картина псориазных бляшек включает в себя гиперплазию шиповатого слоя эпидермиса (акантоз) со значительным снижением или отсутствием зернистого слоя, неполную дифференцировку кератиноцитов (паракератоз), утолщение рогового слоя (гиперкератоз) и удлиненные эпидермальные сетчатые формирования наподобие пальцев, выступающих в дерму. Воспалительный инфильтрат эпидермиса и дермы, а также увеличение кровоснабжения дермы с удлинёнными и расширенными кровеносными сосудами в сосочках дермы – дальнейшие признаки псориаза. Хотя точный патомеханизм псориаза еще предстоит выяснить, различные факторы вносят значительный вклад в его развитие.

Экологические факторы

Несмотря на то, что первоначальный фактор или события, вызывающие псориаз ещё неизвестны, доказано, что многие факторы окружающей среды, играют роль в развитии или обострении псориаза. Травма, инфекции (особенно стрептококковые инфекции верхних дыхательных путей), стресс, некоторые лекарственные препараты (например, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, соли лития, интерферон-альфа [INF-а], хлорохин или гидроксихлорохин), употребление алкоголя и курение связаны с первым эпизодом псориаза или ухудшением его течения.

Стрептококки являются фактором с хорошим доказательным вкладом в развитии псориаза. Доказано, что резекция хронически воспалённых миндалин может привести к прочной ремиссии. Стрептококковые АГ могут индуцировать экспрессию кожных лимфоцит-ассоциированных антигенов (CLAS) на Т-клетках, облегчая миграцию лимфоцитов в кожу. Стрептококковый М-белок (основной поверхностный АГ, находится в клеточной стенке, связывает фибриноген препятствуя активации комплемента, и опсонизации фрагментами комплемента бактерий) имеет сходные последовательности с человеческими эпидермальными кератинами типа I (в основном 14, 16 и 17) участвующими в формировании псориазной бляшки. Эти кератины, как правило, отсутствуют в нормальной коже или выражены на очень низком уровне. Тем не менее, их уровень значительно увеличивается при воспалительных заболеваниях кожи, в том числе при псориазе. Кроме того, субпопуляции аутореактивных Т-лимфоцитов, узнающих общие аминокислотные последовательности стрептококкового М-протеина и кератинов типа 1 были найдены в коже при активном псориазе, в то время как в период ремиссии эти клетки исчезали. Наконец, стрептококковая ДНК была обнаружена в псориазных поражениях некоторых пациентов.

Стресс является еще одним важным фактором псориаза. Стресс может активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему с гиперсекрецией кортикотропин-релизинг-гормона (CRH). Было показано, что CRH обладает провоспалительными свойствами: он стимулирует ангиогенез, активирует тучные клетки и модулирует функции других иммунных клеток. Было обнаружено, что CRH и рецепторы к нему усиливают свою активность в псориазных поражениях. Стресс также может привести к освобождению многих полипептидов (называемых также нейропептиды), найденных в кожных нервных окончаниях, которые имеют вазоактивные и провоспалительные свойства. Они также избыточно экспрессируются в псориазных поражениях (см. ниже).

Генетические факторы

Многие исследования подтвердили важность генетического фактора в развитии псориаза, особенно у пациентов с I типом псориаза. Тем не менее, роль генетических факторов в патогенезе этого заболевания еще не полностью понятна. Два типа псориаза отличаются в зависимости от возраста, в котором начиналось заболевание.

Тип I вариант псориаза обычно начинается во втором или третьем десятилетии жизни пациента в семьях с определенным человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) (HLA-Cw6, B13, B57, DRB1 * 0701 и DR7). Тип II (с поздним началом), генетическая предрасположенность играет значительно меньшую роль, но все же ей нельзя пренебрегать, по крайней мере у некоторых пациентов. Была замечена связь с HLA-B27 и CW2. Несколько псориазвосприимчивых локусов (PSORS) были найдены на различных хромосомах: PSORS1 на 6p21.3, PSORS2 на 17q, PSORS3 на 4q, PSORS4 на 1q21, 3q21 на PSORS5, PSORS6 на 19p, PSORS7 на 1p, PSORS8 на 16q, PSORS9 на 4q31, PSORS10 на 18p11, PSORS11 на 5q31-q33 и PSORS12 на 20q13. PSORS1 расположенный на 6p21 в совместно с комплексом HLA по-видимому, самый важный. Это связано с HLA-Cw6 геном. Полиморфизм в промоторной зоне гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) также связан с псориазом и псориазическим артритом. Гены, кодирующие различные варианты цитокинов и их рецепторов, например, интерлейкина-12 (IL-12) или гена, кодирующего рецептор IL-23, также были рассмотрены как важные.

Роль иммунной системы

Т-клетки

Псориаз может рассматриваться как воспалительное аутоиммунное заболевание, хотя вызывающий аутоантиген еще не был идентифицирован.

В настоящее время многие исследователи считают, что псориаз – управляемое Т-клетками воспалительное кожное заболевание. Псориазические поражения в основном инфильтрированы CD4-положительными Т-клетками (Т-хелперы), производящими различные провоспалительных цитокины, такие как интерферон-гамма (ИФН- γ) и IL-17, но не IL-4 и IL-10,33. Несмотря на то, что CD8-положительные Т-клетки и естественные клетки-киллеры также находятся в псориазических поражениях, экспериментальные данные о людях и животных четко указывают на важное значение CD4-положительных Т-клеток в патогенезе псориаза. Эксперименты с моделью кожных ксенотрансплантатов тяжелых сочетанных иммунодефицитных (SCID) мышей показали, что INF- γ -производящие CD4-положительные Т-клетки от пациентов с псориазом, но не CD8-положительные Т-клетки, могут вызвать псориаз на здоровом кожном лоскуте. Кроме того, терапия с использованием моноклональных антител, направленных против CD4 молекул, но не моноклональных антител против CD8, улучшали течение псориаза.

Было установлено, что Т-клетки проникающие в кожу и суставы псориазического пациента экспрессируют весьма ограниченный набор Т-клеточных рецепторов (TCR), что указывает на их олигоклональность. Это наблюдение, соответствует теории, согласно которой основную роль в патогенезе псориаза играют суперантигены. Такая теория опирается на исследования, показавшие, что бактериальные суперантигены могут вызвать псориазические поражения путем активации CD4 Т-клеток в животных моделях псориаза. Предположительно, некоторые из этих клонов Т-клеток с различными перестановками TCR могут совершать антибактериальный ответ. Эти Т-клетки могут производиться в ткани миндалин в ответ на стрептококковую инфекцию, а затем возобновляться в коже из-за перекрестной реактивности с определенными аутоантигенами.

Определение последовательностей TCR, специфичных для псориаза, могут привести к разработке эффективной терапевтической вакцинации соответствующими CDR3 пептидами в будущем.

На протяжении многих лет считалось, что псориаз и другие воспалительные аутоиммунные заболевания конкретных органов, такие, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз или воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), вызваны INF- γ -производящими Т1- клетками.

Хотя экспериментальные данные показали, что аутоиммунные органоспецифические воспалительные заболевания могут быть вызваны INF- γ -производящими CD4 + Th1 клетками, в последнее время было показано, что столь же или даже более важны для этого процесса Th17 клетки. Нынешняя парадигма аутоиммунных болезней вращается вокруг этих клеток. Было показано, что изменения профиля клетки Th1 или Th17 в Th2 клетки значительно улучшает ход различных аутоиммунных заболеваний.

Лечение с помощью IL-4, ключевого цитокина Th2 ответа, также значительно улучшило течение псориаза. Значительная эффективность моноклональных антител против IL-12/IL-23 – цитокинов индукции Th1 и Th17 ответа- также подчеркнула важную роль обоих этих типов Т-клеток в иницировании псориаза. Важную роль играют регуляторные Т клетки в борьбе с аутоиммунными заболеваниями в последнее время.

Цитокины

Цитокины в настоящее время считаются основными посредниками кожного воспаления при псориазе. В 1991 году теория псориаза – цитокиновой сети была представлена впервые, в ней фактор некроза опухоли-а (TNF-а) играет центральную роль. С того времени были выявлены много различных типов цитокинов, хемокинов и факторов роста, в псориазических поражениях. Различные модели животных и in-vitro – модели псориаза были созданы, чтобы лучше понять сложную сеть их взаимодействий.

Сегодня наиболее важные данные, подтверждающие гипотезу о значительной роли цитокинов в патогенезе псориаза, это клинические наблюдения, показывающие, что конкретные биологические агенты играющие против провоспалительных цитокинов, например, TNF-а ингибиторы очень эффективны в лечении этого заболевания.

TNF-а, после его секреции активированными макрофагами, кожными РС и (в меньшей степени) кератиноцитами и Т-клетками, приводит к созреванию дендритных клеток.

Совместно с другими цитокинами, он увеличивает экспрессию эндотелиальных Е-селектинов и межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1). Несмотря на то, что TNF-а пересекается с многими другими цитокинами, значительное улучшение при псориазе при применении TNF-а блокаторов привело к широко принятому мнению, что ингибирование одного цитокина может значительно уменьшить активность псориаза.

Было показано, что различные цитокины вносят свой вклад в стимулирование кератиноцитов, вызывая их гиперпролиферацию. Кроме эндогенной стимуляции роста, многие цитокины в псориазической коже, например, IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ и недавно описанные IL-15, IL-19 и IL-20, вызывают пролиферацию кератиноцитов. IL-15, который усиленно экспрессируется псориазическим эпидермисом, подавляет апоптоз кератиноцитов в пробирке, в то время как IL-19 и IL-20 обуславливают активацию кератиноцитов.

Кроме того, недавние исследования сообщили о значительной роли IL-23 и IL-17 в патогенезе псориаза. Ил-23, экспрессия которого увеличена в псориазических поражениях по сравнению со здоровой и неповрежденной псориазом кожей, это гетеродимерный цитокин, который состоит из р19 и р40 субъединиц, последний совместно с IL-12. Два независимых исследования показали, что внутримонокулярные инъекции IL-23 стимулируют производство IL-17 и IL-22 инфильтрирующими Т-лимфоцитами. Это увеличивает уровень INF-а и ведет к эпидермальному акантозу у мышей, скорее всего, посредством индукции IL-22. Было показано, что Ил-22 обеспечивает акантоз эпидермиса путем активации сигнала датчика(?) и активатора транскрипции-3 (STAT-3)... Важность IL-23 также подтверждается клиническими данными о высокой степени эффективности анти-р40 (субъединица IL-23) моноклональных антител в лечении псориаза.

Адгезионные взаимодействия

Адгезионные взаимодействия важны, т.к. они способствуют прикреплению клеток и миграции. Лимфоциты периферической крови направляются в псориазические бляшки из-за взаимодействия тканеспецифических рецепторов и лигандов. Взаимодействия между лимфоцитарным функционально ассоциированным антигеном-1 на лимфоцитах и ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, также CD54, кластер

дифференцировки 54 – молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток) на эндотелиальных клетках опосредует адгезию лейкоцитов к эндотелию, что необходимо для их последующего выхода из сосудов. Примечательно, что большинство Т-клеток, проникающих в псориазную кожу, экспрессируют лимфоцитарный функционально ассоциированный антиген-1 и кожный адгезин, CLA (кожный лимфоцитарный АГ) и другие рецепторы, имеющие значение для миграции и их поселения в коже.

Взгляд на потенциальную роль этих взаимодействий привел к разработке антител против лимфоцитарного антигена-1 эфализумаб. Было показано, что он эффективен в лечении псориаза, нарушая Т-клеточное взаимодействие с эндотелием и препятствуя таким образом Т-клеточной миграции в кожу. Этот биологический препарат нарушает образование иммунологических синапсов между Т-клетками и антиген-представляющими

клетками. Эфализумаб в основном эффективен у тех лиц, у которых он ослаблял кожные ДК, продуцирующие Ил-12 и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS).

Несколько докладов также поддержали роль интегрина $\alpha 1\beta 1$, основного рецептора коллагена IV, найденного на мезенхимальных клетках, фибробластах, эндотелиальных клетках и Т-клетках через четыре-шесть недель после активации (из-за этого названный «очень поздний антиген» [Very Late Antigen – VLA]). Первый домен $\alpha 1$ субъединицы опосредует адгезию и миграцию через базальную мембрану, богатую коллагеном IV также как и сохранение в интерстициальной ткани. (?)

Кроме того, связывание рецептора VLA с коллагеном активирует сигнальный путь, обеспечивающий выживание клеток и секрецию цитокинов. Значительное число Т-клеток, инфильтрирующих ткани-мишени хронических Th1-опосредованных воспалительных заболеваний, является VLA-положительными клетками. Недавние исследования предположили, что VLA присутствует на уникальном подмножестве эффекторных Т-клеток памяти и что большинство из этих клеток образуют INF- γ , но не IL-4, что указывает на их поляризацию согласно Th1 фенотипу.

Было показано, что эти $\alpha 1\beta 1$ -положительные Т-клетки имели также $\alpha E\beta 7$, который связывается с E-кадгерином (Кадгерины – основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающие кальций-зависимое гомофильное соединение клеток в плотных тканях организма) на кератиноцитах и стимулирует их задержку в эпидермисе. Ингибирование $\alpha 1\beta 1$ -коллаген IV взаимодействия предотвращает миграцию Т-клеток в эпидермис и таким образом предотвращает развитие псориазического поражения. На основании этих результатов можно предположить, что во время их миграции из дермы в эпидермис, Т-клетки экспрессируют $\alpha 1\beta 1$, который позволяет им взаимодействовать с коллагеном IV, в то время как в эпидермисе они подавляют эту молекулу и постепенно регулируют экспрессию $\alpha E\beta 7$ интегрина. (?)

Иммунная система

Заболевание врожденного или приобретенного иммунитета, представляющее собой псориаз, обсуждается в настоящее время. Была предположена центральная роль нарушения взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом в патогенезе псориаза.

Макрофаги

Кроме Т-лимфоцитов, макрофаги являются еще одним распространенным типом клеток, представленных в псориазных поражениях, как правило, в поверхностной дерме. Их роль не совсем понятна, так как раньше научные доклады не отличали их от кожных ДК. Было показано, что они являются основным источником ФНО- α (фактора некроза опухоли- α), и могут производить IL-6, IL-12, IL-23, реактивные формы кислорода и I α (индуцибельная нитроксид-синтаза). Они важны для индукции и поддержания воспалительного процесса, ведущего к псориазу. В моделях на животных, разрушение макрофагов токсинами очистило кожу, пораженную воспалением наподобие псориаза. Также было предположено, что макрофаги могут поглощать бактериальные антигены в ткани миндалин и затем возвращаться в кожу, где они могут активировать Т-клеточный ответ. Наблюдения увеличения числа клеток, похожих на макрофаги,

содержащие основные соединения клеточной стенки грам-положительных бактерий (peptidoglycan) в псориатических поражениях, поддерживают эту идею.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать, является ли иммунный ответ, генерируемый против макрофагов, содержащих бактериальный пептидогликан, ответственным за развитие псориаза.

Дендритные клетки (ДК)

Основной функцией дендритных клеток является презентация антигенов Т-клеткам. Дендритные клетки также выполняют важные иммунорегуляторные функции, такие как контроль за дифференцировкой Т-лимфоцитов, регуляция активации и супрессии иммунного ответа. Важной особенностью дендритных клеток является способность захватывать из окружающей среды различные антигены при помощи фагоцитоза, пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза. Дендритные клетки поглощают антигены, процессируют и представляют на своей поверхности в комплексе с МНС I или МНС II классов. Только в таком виде Т-клетки способны распознать антиген и вслед за этим активироваться и развить иммунный ответ. В зависимости от типа патогена дендритные клетки способны направлять дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Т-хелперов 1 типа, Т-хелперов –2 типа, регуляторных Т-клеток или же Т-хелперов 17.

Растущий объем данных поддерживает важную роль ДК в патогенезе псориаза. Было высказано предположение, что ДК действуют как связь между врожденным и приобретенным иммунным ответом за счет непосредственного контакта с Т-клетками, экспрессии стимулирующих молекул и секреции IL-12, IL-23, ФНО-а и INF-γ. На сегодняшний день несколько подмножеств ДК были определены как присутствующие в псориатических поражениях, в том числе клетки Лангерганса, дермальные ДК, миелоидные ДК, ФНО-а/iNOS-продуцирующие ДК и плазмацитоидные ДК.

Интересно, что в псориатических бляшках наблюдается снижение плотности и изменение картины распределения клеток Лангерганса. Можно предположить, что это явление способствует длительному воспалительному процессу у лиц с псориазом, так как клетки Лангерганса обладают противовоспалительными свойствами за счет АТФазы. С другой стороны, в дерме найдено увеличение числа дермальных ДК.

Было высказано предположение, что ДК, за счет презентации антигена Т-клеткам, обеспечивают первый шаг в патогенезе псориаза. Активация ДК гипотетическим начальным триггером индуцирует их миграцию в кожные лимфатические узлы, где они побуждают антиген-специфические Т-клетки дифференцироваться в эффекторные Т-клетки, несущие кожный CLA addressin. (?)

Эти активированные Т-клетки затем переходят в кожу, где вместе с другими клетками иммунной системы вызывают воспаление. Одно из самых ранних событий, приводящих к развитию псориатических поражений, это секреция INF-γ плазмацитоидными ДК. Плазмацитоидные ДК вызывают активацию местных клеток врожденной и приобретенной иммунной системы (в основном, миелоидные ДК и дермальные ДК, а также, возможно аутореактивные Т-клетки), которые синтезируют цитокины, способствующие дальнейшему развитию воспалительного процесса. Стимуляция ДК определенными триггерами передается распознающими рецепторами, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), CD91 (рецептор для белков теплового шока [HSPs]) и другими специфическими рецепторами.

Ангиогенез

Для ранних псориатических поражений характерно образование новых кровеносных сосудов из уже существующих – ангиогенез. Этот процесс регулируется балансом между про-ангиогенными и антиангиогенными посредниками. Несколько проангиогенных посредников, как было показано, в большом числе находятся в псориатических поражениях, такие как сосудистый Фактор роста эндотелия, гипоксия-индуцируемый фактор, ангиопоэтин, ФНО-а, IL-8 и IL-17.

Кератиноциты, изолированные от псориатической кожи продемонстрировали снижение экспрессии

тромбоспондина-1, эндогенного ингибитора ангиогенеза. Папиллярные дермальные микрососуды при псориазе, расширены, удлинены и извилисты, с увеличенным кровотоком и проницаемостью. Эти морфологические изменения происходят до видимой эпидермальной гиперплазии и исчезают с ремиссией еще до нормализации эпидермальной структуры. Кроме того, дермальные капилляры показали повышенную экспрессию молекул адгезии, связанных с воспалением, таких как E-селектин, ICAM-1, белок сосудистой клеточной адгезии-1. Такая повышенная экспрессия обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелию, их последующую экстравазацию и создание воспалительного ответа. Следовательно, можно предположить, что ангиогенез при псориазе может быть не только сопутствующим фактором, но и индуктором заболевания.

Нейропептиды

Наблюдения стресс-индуцированного начала болезни или обострения псориаза, а также симметричного распределения псориазных бляшек указывают на дополнительные, но важные роли нервной системы в развитии этого заболевания. Помимо секреции ЦРБ(? CRH ?), стресс может приводит к выделению многочисленных нейропептидов, найденных в кожных нервных окончаниях, которые демонстрируют вазоактивные и провоспалительные свойства. Интересно, что многие из этих веществ синтезируются не только нервными, но и другими клетками кожи, такими как кератиноциты, тучные клетки, ДК или фибробласты.

Некоторые нейропептиды или их рецепторы особенно активны при псориазе – главным образом вазоактивный кишечный пептид (VIP), субстанция P, полипептид активации гипофизарной аденилатциклазы, пептид, связанный с геном кальцитонина, соматостатин и нейропептид Y. VIP является возможным ключом индукции псориазных поражений. Этот нейропептид оказывает влияние на митогенные кератиноциты, стимулирует синтез ДНК и увеличивает количество кератиноцитов. Он также усиливает митогенные стимулы, действующие на кератиноциты от лейкотриена B4.

VIP стимулирует выработку провоспалительных цитокинов кератиноцитами в том числе фактора роста опухоли α , IL-6, IL-8 и хемокинов RANTES (Регулируется при активации; обычно T-клеточной экспрессии и секреции).

Примечательно, что разные авторы наблюдали повышение экспрессии VIP при псориазе. Более того, нейропептид-преобразующие агенты, такие, как капсаицин или пептид T (VIP антагонист), эффективны в лечении псориаза. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить значительную роль нейропептидов в патогенезе псориаза.

За последние 20 лет обсуждалось, кератиноциты или иммунциты (в основном T-клетки) несут основную ответственность за развитие псориазных поражений. Было предложено, что псориаз инициирован дефектом эпидермиса в результате aberrантной активации и метаболизма кератиноцитов. Эта теория была поддержана наблюдениями о повышении скорости пролиферации кератиноцитов [в 8 раз короче время оборота в связи с этим].

Дальнейшие исследования посвящены гипотезе о том, что кератиноциты – это первичные инициаторы инфильтрации T-клетками псориазных поражений. С этой точки зрения цитокины, экспрессированные T-клетками, могут вызвать характерные изменения в псориазном эпидермисе. Некоторые исследования подтвердили центральную роль T-клеток в патогенезе псориаза, например, эффективность циклоспорина, который снижает продукцию цитокинов и активацию T-лимфоцитов, или терапия, направленная непосредственно против T-клеток – такая, как антитела против CD3 или CD4. Кроме того, наблюдение за развитием псориаза у пациентов без истории этого заболевания после трансплантации им костного мозга от доноров, страдающих псориазом, а также долгосрочные ремиссии или излечение от псориаза после трансплантации костного мозга от здоровых доноров поддерживает этот взгляд.

Исходя из этого, псориаз в настоящее время рассматривается многими исследователями как T-клеточно управляемое аутоиммунное воспалительное заболевание. Различные исследования поддерживают

концепцию, что развитие заболевания зависит от проникновения в кожу Th1/Th17 клеток, которые стимулируют макрофаги и ДК продуцировать цитокины, такие как ФНО- α , что в дальнейшем поддерживает воспаление и вызывает ненормальную пролиферацию кератиноцитов. Мнение, что псориаз является полностью независимым от дефекта кератиноцитов, было сведено на нет с помощью данных, показывающих, что изменения в экспрессии внутриклеточных сигнальных белков в базальных кератиноцитах могут самостоятельно вызывать псориаз.

Несмотря на то, что обсуждение еще продолжается, можно сделать вывод, что патогенез псориаза является очень сложным и есть различные кофакторы, необходимые для клинического проявления этого заболевания. Современные модели поддерживают идею, что клеточно- и медиаторно-зависимые взаимодействия между кератиноцитами и клетками иммунной системы совместно с дефектами кератиноцитов могут играть важную роль в патогенезе этой болезни. Взаимодействие между кератиноцитами и иммунными клетками может быть поддержано исследованиями, показывающими, что трансгенные мыши с конститутивно активированным STAT-3 (фактор транскрипции?) в базальных кератиноцитах спонтанно или из-за внешних раздражителей получали бляшки наподобие псориатических. Активация STAT-3 в кератиноцитах и Т-клетках в дерме и эпидермисе были необходимы для формирования псориатических поражений.

Другое исследование показало, что одновременная активация транскрипционного фактора NF κ B приводит к развитию псориазоподобного кожного заболевания, характеризующегося акантозом, гиперкератозом, паракератозом и расширением кожных кровеносных сосудов. Селективной активации этого транскрипционного фактора в любом кератиноците или Т-клетке не было достаточно, чтобы вызвать поражения. В связи с этим взаимодействие между кератиноцитами и клетками иммунной системы со сложной сетью цитокинов отвечают за характерные изменения при псориазе.

И ещё начал переводить статью о питании и пищевых добавках при псориазе, может кому пригодится:

Введение

Роль питания в лечении псориаза изучалась в течение многих лет. Хорошо известна эффективность производных витамина А и витамина D. Местные кортикостероиды и местные производные витамина D эффективны при хроническом чешуйчатом псориазе. Производные витамина А применяющиеся местно потенциально могут приносить пользу. Использование ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая кислота [EPA] или докозагексаеновая кислота [DHA], или обе) местно, перорально, внутривенно показало эффективность при псориазе, если принимать в достаточно высоких дозах и может быть полезно в качестве адъювантной (вспомогательной) терапии. Кроме того, изменения в пищевом поведении может помочь увеличить эффект устоявшегося лечения. Ограничение употребления алкоголя, придерживание низкокалорийной или безглютеновой диеты, или лечение сопутствующих заболеваний, если это применимо к конкретному пациенту, может ускорить ремиссию псориаза у пациентов, проходящих фототерапию или получающих актуальные и системные препараты. Прием витамина B12 и антиоксидантов также может обеспечить некоторую выгоду. Хотя многие дерматологи часто упускают роль питания в лечении псориаза, рассмотрение альтернатив в питании некоторых пациентов может способствовать повышению медицинской помощи.

Рыбий жир и псориаз

Механизм действия рыбьего жира в лечении псориаза в значительной степени основан на изменениях в сыворотке крови и липидном составе мембран эпидермальных и кровяных клеток. Арахидоновая кислота (AA) находится в значительном количестве в псориатических бляшках, а её метаболит, лейкотриен B₄, считается медиатором воспаления. Метаболизм ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (EPA) циклооксигеназой или липоксигеназой, вместо AA в клеточной мембране, может помочь уменьшить воспаление. А продукты метаболизма EPA, в том числе лейкотриен B₅, гораздо менее мощный медиатор

воспаления, чем продукты распада АА. Добавление рыбьего жира в рацион больных псориазом привело к увеличению в плазме крови и тромбоцитах отношения EPA/AA и, к значительному снижению синтеза лейкотриена В4 эйтрофилами. Эти изменения соответствуют клиническому улучшению.

Несколько открытых исследований с приемом добавок рыбьего жира (per or) показали, что при приеме 3,6 – 14 грамм EPA в день в течение от 6 недель до 6 месяцев привел к некоторому клиническому улучшению с минимальными побочными эффектами.

Эффект был связан с:

- 1) Поглощением EPA и DHA из сыворотки крови, нейтрофилами и эпидермисом;
- 2) Ингибированием синтеза лейкотриенов В4 полиморфноядерными лейкоцитами периферической крови;
- 3) Увеличением в периферической крови отношения LTB5/LTB4;
- 4) Восстановлением нарушенной липидной части мембраны эритроцитов и снижение продукции малоальдегида тромбоцитами.

Однако приём более низких доз или менее длительный прием не привел к улучшению. Так прием EPA (3,2 г / сут), наряду с DHA (2,2 г / сут) в течение только 6-8 недель не показал эффективности, и мог даже ухудшить состояние.

Алкоголь и псориаз

Имеют ли пациенты с псориазом привычки неправильно питаться и злоупотреблять алкоголем, которые могут увеличить риск развития псориаза и отрицательно повлиять на течение заболевания и общий прогноз? Влияют ли диетические привычки и алкоголь у пациентов с псориазом на развитие у них сопутствующих заболеваний? Направленность этой связи пока не ясна. Потребление алкоголя может предрасполагать людей, особенно с наследственной отягощенностью по псориазу, к развитию псориаза. Эта связь особенна в том отношении, что мужчины и женщины с псориазом потребляют алкоголя больше, чем здоровые люди. Несколько исследований также показали связь между потреблением алкоголя и плохим прогнозом у больных псориазом. Потребление алкоголя у женщин может позитивно коррелировать с клинической тяжестью, особенно с высоким BSA. Потребление алкоголя у мужчин может быть связано с сопротивлением лечению. Проведенное в Финляндии общенациональное исследование причин смерти 3132 мужчин и 2555 женщин – стационарных больных, поступивших с псориазом и наблюдаемых в течение 22 лет с 1973 по 1995, показало, что потребление алкоголя было связано с увеличенной смертностью пациентов с умеренной и тяжелой формами псориаза. Влияет ли изменение потребления алкоголя у пациентов с псориазом на течение заболевания, должно подвергнуться дальнейшему изучению.

Низкокалорийная диета и псориаз

Многие исследования оценивали влияние ограничения калорийности пищи на течение псориаза, однако ни одно из них не обеспечило последовательных доказательств пользы ограничения калорий в течение длительного периода времени. Было оценено ограничение калорий, как профилактическая терапия совместно с циклоспорином у пациентов с ожирением и псориазом. Рандомизированное, контролируемое, слепое клиническое испытание было проведено на 61 пациенте с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²) с умеренным тяжелым хроническим течением псориаза при терапии низкой дозой циклоспорина (2,5 мг / кг / сут). Пациентам была предложена низкокалорийная диета для снижения массы тела на 5-10%. Контрольная группа получала циклоспорин без ограничений в калорийности питания. В экспериментальной группе наблюдалось значительное снижение массы тела (P менее 001), в среднем на 7 кг. Значительно больший процент экспериментальной группы (66,7%) достиг PASI, равный 75 (P менее 001). Ограничение калорий с соответствующим уменьшением массы тела у пациентов с ожирением может играть определенную роль в увеличении циклоспорина.(?)

Метаболический синдром и псориаз

Метаболический синдром определяется как наличие дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе,

ожирения и гипертонии. Несколько исследований показали повышенную распространенность каждого из компонентов метаболического синдрома у пациентов с псориазом, а также увеличение распространенности среди них атеросклероза. Другие исследователи обнаружили более высокий уровень наличия дислипидемии у пациентов с активной и неактивной формами псориаза по сравнению со здоровыми людьми.

Исследование женщин-медсестер между 1991 и 2005 показало, что женщины с псориазом имеют повышенный риск развития диабета, и гипертонии. Приведет ли лечение сопутствующих заболеваний к улучшению псориаза? Некоторые авторы предполагают, что это могло бы быть так. Диета созданная эндокринологами и диетологами направленная на улучшение сопутствующих заболеваний пациента с псориазом и метаболическим синдромом, привела к уменьшению глюкозы крови, холестерина, BMI, и к тому же к клиническому улучшению псориаза.

Каков будет эффект от инсулин сенсibiliзирующих препаратов в лечении псориаза?

Тиазолидиндионы проявляют эффекты путем уменьшения инсулинорезистентности. На рынке доступно 2 тиазолидиндиона — росиглитазон (Avandia) и пиоглитазон (Actos). Механизм действия: тиазолидиндионы увеличивают чувствительность к инсулину путем действия на жировую ткань, мышцы и печень, где они увеличивают утилизацию глюкозы и снижают её синтез(1,2). Механизм действия не полностью понятен. Они активируют один или более типов рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (РАПП), которые в свою очередь регулируют экспрессию генов(3).

Тиазолидиндионы стимулируют γ -подтип PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), который функционирует как фактор транскрипции и регулирует воспаление, уровень глюкозы и липидов в крови. При псориазе тиазолидиндион, модулируя и ретиноевую кислоту и деятельность PPAR- γ рецептора, может привести к хорошему эффекту. Активация рецептора PPAR- γ приводит к уменьшению пролиферации кератиноцитов.

Рандомизированное, двойное слепое, управляемое исследование, 70 пациентов с, по крайней мере, умеренным псориазом, принимающих пиоглитазон, показал существенное уменьшение индекса PASI в группе лечения. В другом исследовании оценивались две группы: одна принимала ацетритин и плацебо, другая же ацетритин и пиоглитазон. В группе лечения значительно сильнее улучшился индекс PASI.

Безглютеновая диета

Механизм, посредством которого целиакия может быть связана с псориазом в настоящее время неизвестен. Оба эти болезни связаны с Th1 цитокинами в своем патогенезе. Интерлейкины (ИЛ) -1 и ИЛ-8 выделяющиеся быстро пролиферирующими кератиноцитами, активируют Th1 воспалительный каскад. Хотя четкая связь между целиакией и псориазом до сих пор не установлена, некоторые исследователи предполагают, повышенную ассоциацию, тогда как другие её отрицают. Имеют ли пациенты с псориазом увеличенное количество антител связанных с целиакией также спорный вопрос.

Глиадин – фракция глютена. Антиглиадиновые антитела присутствуют у большинства больных целиакией. Антитела класса IgA более специфичны, чем антитела класса IgG.

Оценка уровня сывороточных иммуноглобулинов IgG и IgA (антиглиадиновые антитела AGA) у 100 пациентов с псориазом, 100 пациентов с псориазическим артритом, и у 100 здоровых пациентов не показала различий в проценте пациентов с повышенным AGA в группах с псориазом по сравнению с контрольной.

Другие исследования, напротив, обнаружили повышение уровня AGA у пациентов с псориазом или псориазическим артритом.

Тканевая трансглутаминаза – главный аутоантиген эндоцитоза при целиакии и герпетиморфном дерматите Дюринга. Это цитозольный кальций-зависимый фермент, принимающий участие в формировании клеточной мембраны во время дифференцировки кератиноцитов. Тканевая трансглутаминаза – фермент, который широко распространен во многих органах. Показано, что именно этот белок является основной

антигенной мишенью в аутоиммунной реакции при целиакии. Модификация глиадина (компонент глютена) тканевой трансглутаминазой клеток слизистой оболочки кишечника играет ключевую роль в запуске Т-клеточного аутоиммунного ответа при данной патологии. Исследование IgA антител к тканевой трансглутаминазе – чувствительный и специфичный скрининговый тест, используемый в лабораторной диагностике целиакии и герпетиформного дерматита.

Витамин D

Кальципотриол – синтетический аналог витамина D. Вызывает дозозависимое торможение пролиферации кератиноцитов, ускоряет их морфологическую дифференциацию. Незначительно влияет на кальциевый обмен в организме (в 100 раз слабее, чем витамин D₃). Кальципотриол является мощным ингибитором активации Т-лимфоцитов, вызванной IL-1. Регулирует иммунные процессы в коже. При использовании мази, крема или раствора терапевтический эффект развивается в течение 2-х недель.

Витамин B₁₂

Последние исследования доказали эффективность местного и системного применения витамина B₁₂ при псориазе, а так же преимущество местного использования. Сравнивали применение кальципотриола и крема с витамином B12 и маслом авокадо (содержит витамин E и альфа-токоферол). Исследование длилось 12 недель, крема наносились 2 раза в день. Применение обоих кремов привело к клинически значимому улучшению PASI (снизился с 9,1 до 5,58). Группа, получавшая витамин B₁₂, медленнее реагировала на терапию, но уже на 12-й неделе никакой разницы между двумя группами не было.

Мутация гена CARD14 как вероятная причина псориаза

Исследователи из медицинской школы Сент-Луиса Вашингтонского университета смогли идентифицировать первый ген, напрямую связанный с наиболее распространённой формой псориаза, хронического кожного заболевания. Исследования показали, что редкая мутация гена *CARD14*, вызванная внешними факторами, может привести к бляшечному псориазу. Этот тип псориаза встречается в 80 процентах всех случаев псориаза и характеризуется сухими выпуклыми красными бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками, которые могут быть зудящими и болезненными. Было выяснено, что мутация *CARD14* связана также с пустулярной формой псориаза и дегенеративным артритом, связанным с псориазом. Это открытие может привести к созданию более эффективного, специфического средства для лечения бляшечной и других форм псориаза.

Результаты опубликованы 4.05.2012 в двух статьях в *The American Journal of Human Genetics*. «Мы исследовали гены в течение почти 20 лет, чтобы найти этот единственный, связанный с псориазом. — говорит автор обеих статей Anne Vowsock, профессор генетики. — Сами по себе эти редкие мутации, которые мы обнаружили, скорее всего, и являются причиной высокого риска этого заболевания, и мы думаем, что это важный факт, сыгравший важную роль в нахождении нового, более эффективного лечения». Несмотря на то, что псориаз всегда рассматривался как следствие гиперактивной иммунной системы, открытие ставит эту причину на второй план, выдвигая генетическую причину дефекта кожи на первый. Сейчас исследователи стараются понять, как это может быть связано с различными типами псориаза и псориазическим артритом. Их работа предполагает, что, как минимум, у нескольких пациентов с различными формами псориаза причина возникновения одна.

Псориаз наблюдается примерно у 7.5 миллионов американцев, и у 30% от этого количества — псориазический артрит. Как и другие заболевания, псориаз передаётся по наследству, и были предположения о его генетической природе, однако конкретный ген так и не удавалось найти, потому что обычный набор генов имеет минимальный риск заболевания, а мутации, которые резко увеличивают риск, крайне редки, и их трудно найти.

С начальной поддержкой американской Ассоциации псориаза Vowsock начал исследования совместно с доктором Alan Menter из Института исследования псориаза медицинского колледжа Baylor. Используя новейшую технологию определения последовательности генов пациентов, Vowsock и его коллеги открыли редкую мутацию в большой семье в северной Европе, в которой превалировал бляшечный тип псориаза. Также, была найдена мутация у трети семьи, имеющей псориазический артрит, и возникло предположение о том, что эта редкая мутация вызвала оба заболевания. Другая редкая мутация *CARD14* была найдена у семьи из Таиланда с большим количеством бляшечной разновидности псориаза. Но генная мутация возникает не только в семьях с предрасположенностью. Исследователи также нашли мутацию *CARD14* у трёхлетней девочки с тяжелой формой пустулярного псориаза, довольно редкой. Никто из родителей девочки не имел такой мутации, что говорит о том, что мутация может произойти внезапно.

Псориаз, как правило, начинается с какого-то провокатора, например инфекции верхних дыхательных путей, повреждения кожи, или укусы насекомых. Некоторые лекарства, курение и неумеренное употребление алкоголя также являются триггерами. У девочки из Гаити псориаз появился в младенческом возрасте, как и у членов семьи в северной Европе. «Это важно, так как говорит, что мутации *CARD14* самой по себе достаточно для возникновения псориаза, может быть с триггером в виде ранней инфекции, » поясняет Vowsock, «больше ничего и не надо. Это подчеркивает важность нахождения редких мутаций как причины таких заболеваний, как псориаз».

Исследователи также нашли 15 других редких мутаций *CARD14*. Получены статистически достоверные результаты, что эти мутации присутствовали у 6000 пациентов с псориазом по сравнению с 4000 контрольными здоровыми участниками. Исследователи выявили, что в клетках кожи, называемых кератиноцитами, мутации *CARD14* увеличивают активность протеина *NF-kappaB*, включающего гены. Этот протеин увеличивает продуцирование сигнальных молекул, которые притягивают воспалительные клетки к коже, запуская воспалительные циклы, хорошо известные при псориазе.

Псориаз влияет на жизненный цикл клеток, вызывая их быстрое созревание в течение всего нескольких дней, что приводит к образованию толстых шелушащихся бляшек. Интересно, что у пациентов с мутацией *CARD14* генная активность увеличена в верхних слоях кожи, что может объяснить шелушение, характеризующее псориаз. «Сегодня у нас есть намного более понятная картина того, что происходит при псориазе, — говорит Vowsock, — и есть большое поле деятельности для поиска целей терапевтической активности в русле *CARD14*».

Исследования проводят совместно: The Rockefeller University, Academia Sinica in Taiwan, Baylor University Medical Center, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, both at the National Institutes of Health (NIH), National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, University of Michigan, University of Utah School of Medicine and the University of California, San Francisco.

Источник:

[Science Daily, 19.04.2012](#)

(Перевод: участник форума **help**)

О скорости деления и отмирания клеток

В 1950-х годах появилась теория, согласно которой скорость старения зависит от активности свободных радикалов кислорода и процессов окисления.

Свободные радикалы представляют собой весьма активные в химическом отношении промежуточные продукты обмена, образующиеся в клетках организма при сгорании кислорода. Свободные радикалы от других молекул отличаются тем, что у них нарушен электрический баланс, и чтобы восстановить баланс и обрести устойчивость, свободному радикалу необходимо отнять один электрон у другой молекулы, нарушая ее электрическую сбалансированность. Соединяясь с положительно заряженными частицами, свободные радикалы приводят к реакции окисления, сами при этом становятся оксидантами. Проникая внутрь клетки, в её ядро, свободные радикалы могут разрушать основные ферменты клетки, а также белки и жиры. Свободные радикалы при этом препятствуют нормальной деятельности ДНК и РНК, которые являются главными в процессе клеточного деления, окисляются также и клеточные мембраны; провоцируются реакции воспаления, клетки разрушаются и подвергаются мутациям.

Увеличению в организме свободных радикалов способствуют: прием в больших количествах лекарственных препаратов, а также жиров и холестерина, интоксикация, загрязненность атмосферного воздуха, курение и неумеренное употребление спиртных напитков, рентгеновское и радиоактивные излучения, длительное воздействие ультрафиолетовых лучей и физических перегрузок. Под воздействием перечисленных факторов свободных радикалов образуется значительно больше, но они появляются ещё и при перенасыщении организма кислородом. С помощью ферментов клетка пытается восстановить разрушение, но с возрастом её способность к быстрому и качественному «ремонту» снижается, а число свободных радикалов, напротив, увеличивается. Вероятность повреждения клеток резко повышается при воздействии на структуры клеток-митохондрий, где протекают окислительно-восстановительные реакции, обеспечивающие клетки энергией. Они не восстанавливаются, даже способствуют собственному разрушению и создают новые свободные радикалы, клетки при этом погибают.

Ряд исследователей пришли к выводу, что скорость деления и отмирания клеток зависит от гормональных сигналов и внутриклеточных механизмов. Генетический код (родительская цепь ДНК служит матрицей для синтеза дочерних ДНК), заложенный в ядро клетки, предписывает, с какой частотой должно производиться её деление с точным воспроизведением структуры ДНК, и на какой стадии оно должно прекратиться, т.е. клетка обречена на умирание, отмирание клеток по ускоренной программе называется прогерией. И этот код матрицы является ответственным за аномально быструю цикличность деления и отмирания клеток при псориазе, а не свободные радикалы кислорода, как считает В.Н. Шилов (Антиокислительная гипотеза).

Исходное сообщение **Bylbyach** — <http://psoranet.org/topic/436/page-2#entry93663068>.

Интоксикационная концепция Дж. Пегано

Далее приведена точка зрения на причину происхождения псориаза известного остеопата Дж. Пегано (J.O.A. Pagano, 2001), сформировавшаяся у него на основе более чем 20-летней практики и имеющая во всем мире немало последователей. Он считает, что рассмотренный как аутоиммунное нарушение с системными особенностями, псориаз непосредственно связан с болезнями кишечника. Из-за нарушений в его стенках токсины “просачиваются” в кровеносную и лимфатическую системы (“синдром негерметичной кишки”). В определенный момент печень и почки перестают в полной мере справляться с очистительной функцией и возникает псориаз как внешнее проявление попытки организма избавиться от внутренних токсинов.

Аутоинтоксикация на самом деле является очень старой теорией, основанной на убеждении, что кишечные токсины могут попадать в кровообращение и отравлять организм. Она признает широкий диапазон патологических веществ, включая пищу, желчь и др. До начала 20-го столетия аутоинтоксикация была широко признана и различные терапии (типа гидроколонотерапии) обычно применялись при

многочисленных системных нарушениях. Не поддержанная научными доказательствами, концепция аутоинтоксикации перестала пользоваться вниманием несколько десятилетий назад. Однако возрастающий объем информации, связывающей кишечные болезни, чрезмерную кишечную проницаемость и болезни обмена, восстановили эту теорию.

Концепция аутоинтоксикации рассматривает кишечную проницаемость как первичный фактор в развитии псориаза. Согласно этой точке зрения, различные причины приводят к “истончению” стенок тонкой кишки, особенно тощей кишки, и нижней части двенадцатиперстной кишки... Это истончение позволяет токсинам просачиваться из кишечника в систему кровообращения, и они, в конечном счете, находят путь к поверхностному кровообращению и лимфообращению, и устраняются через кожу, вызывая псориазные бляшки. Разнообразные естественные средства (диета, фиточаи, гидроколонтотерапия и наружные средства) используются, чтобы излечить кишечник, уменьшить системную токсичность и обеспечить симптоматическую помощь.

Аутоиммунные болезни вызваны перевозбуждением собственной иммунной обороноспособности организма, при которой атакам подвергаются здоровые клетки. При псориазе система Т-клеточного иммунитета активизируется и остается включенной, что заставляет кожу постоянно восстанавливать себя. Определенный спусковой механизм для активации Т-клеток неизвестен, но возможно это антиген, бактериальная или вирусная инфекция, или фактор окружающей среды (даже ДНК бактерий, ранее считавшаяся иммунологически инертной, может стать спусковым механизмом иммунного ответа).

Наш организм находится в непрерывных взаимоотношениях с внешней окружающей средой. Различные аллергены вызывают аутоиммунные ответы. Аутоиммунные нарушения могут иметь внутренние постоянно возобновляемые причины, такие, как пища и лекарства. Важно иметь в виду, что пища – первичный представитель внешней окружающей среды, которая взаимодействует с иммунной системой в пределах организма. В дополнение к несомненно ядовитым веществам, которые могут попасть в пищу, нерасщепленные пептиды и белки также проникают в кровоток. Таким образом, диета может играть существенную роль при аутоиммунных болезнях. Причем концепция аутоиммунного воспалительного ответа, происходящего из-за кишечника с нарушенной проницаемостью и последующей аутоинтоксикацией, не ограничена псориазом и другими воспалительными болезнями кожи.

Кишечник имеет защиту от вредных веществ, попадающих в него с пищей. Процесс поглощения происходит через микроворсинки кишечных стенок. Нормальная проницаемость кишечника способствует ассимиляции питательных веществ при одновременном обеспечении защиты от проникновения патогенов в большой круг кровообращения. Обогащенная от пищи (через кишечник) кровь обрабатывается в печени, где большинство иммунных комплексов удаляется. Другой вариант кишечного поглощения – через лимфоток. Брюшные лимфатические сосуды идут в грудной проток, который дренирует лимфу в подключичную вену. В обеих циркулирующих жидкостях (кровь и лимфа) антигены, в конечном счете, направляются к печени, где они могут быть удалены или сделаны безопасными для тканей организма. Если печень не задерживает антигены, то они будут циркулировать через легкие, сердце, почки и остальные части организма, где могут нарушить функционирование различных систем. В здоровом организме нормальная проницаемость кишечника, адекватное функционирование печени и почек способны поддерживать минимальный уровень токсичности в организме, легко контролируемый иммунной системой.

Согласно гомеопатическому учению Реккевега о гомотоксинах, псориаз рассматривается как эктодермальная фаза дегенерации, при которой хронические интоксикации кожи вызывают ее болезненные изменения, а гомотоксины выводятся из организма путем отторжения струпьев. У 5-10% больных наблюдается артропатический псориаз, характеризующийся латентным полиартритом и поражением суставов. При терапии необходимо предотвратить дальнейшее поступление в организм

токсинов (консервантов и красителей в пищевых продуктах, свинины, аллопатических препаратов) и поддержать биологическими препаратами дезинтоксикацию организма, например, через воспалительные процессы, ангину, диаррею, фурункулез.

Кишечная проницаемость может стать чрезмерной (так называемый “синдром негерметичной кишки”) из-за большого числа факторов, включая потребление алкоголя, бактериальную или вирусную инфекцию, уменьшенный кровоток (в результате нарушений, хирургических или атеросклеротических), использование некоторых лекарств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов) и т. д. Если количество циркулирующих токсинов становится чрезмерным, а печень и почки неспособны очистить от них организм, то аутоинтоксикация неизбежна. Иммунная система реагирует на антигены и происходит характерное аутоиммунное воспаление. Псориаз и псориатический артрит – два возможных результата этого процесса. При рассмотрении псориаза как системного нарушения, влекущего увеличенную аутоиммунную реакцию в коже (и в суставах при псориатическом артрите), кишечник и лимфатическая система играют важную роль в этиологии и патофизиологии нарушения. И становится совершенно ясно, что диета и пища крайне важны для устранения причины и лечения псориаза.

Источник

Дж. О. А. Пегано. Лечение псориаза – естественный путь (2001):

[Антиокислительная гипотеза](#)

Ведущий научный сотрудник НИИ физико-химической медицины В.Н. Шилов разработал теорию регуляции структурных процессов в тканях и в коже, которая позволила объяснить природу псориаза. Шилов выдвинул версию о том, псориаз — это обычный воспалительный процесс, проходящий в особых, генетически детерминированных условиях защиты организма от кислорода и его активных форм.

Как известно, без кислорода невозможно большинство жизненно важных процессов в организме. Он важнейший участник процесса сжигания. Благодаря микроциркуляции, то есть непрерывному снабжению клеток и тканей организма кислородом, углеводы, белки, жиры, которые мы каждый день получаем с пищей, расщепляются, питая наш организм.

Живая клетка построена из липидов, которые очень легко поддаются окислению. С одной стороны, кислород необходим для питания. А с другой стороны, организм должен защитить клетки от активных форм кислорода, поэтому в нем заложена многоуровневая система такой защиты.

Все клетки в организме проходят процесс развития, отделения от материнской клетки, старения и, наконец, умирания. В каждой клетке есть рецепторы программируемой клеточной гибели (апоптоза), которые реагируют на сигнал о том, что пора погибать. Так клетки постоянно развиваются, умирают и заменяются новыми. Активные формы кислорода участвуют и в этом процессе.

Организм здоровых людей находит середину между окислением и восстановлением уровня кислорода в организме, поэтому у них верхний слой кожи — эпидермис — формируется из отмерших ороговевших клеток и защищает их. У больных псориазом клетки кожи делятся в 30 раз быстрее. Это приводит к тому, что они выталкиваются нижележащими слоями кожи наверх, в эпидермис, хотя как самостоятельные эти клетки еще не успели оформиться. А при соприкосновении с кислородом в клетке запускаются процессы программируемой гибели. Клетки умирают, не сформировав защитный слой кожи. На пораженном участке кожи клетки делятся и попадают под активное воздействие кислорода, который снова заставляет умирать еще не сформировавшуюся клетку. Скорость деления клеток опять увеличивается. И так без конца.

Дефектный слой эпидермиса становится тем окном, через которое постоянно идет запуск воспалительного процесса.

Высокая реакционная способность кислорода и его активных форм служит организму не только для энергетического и пластического обеспечения, регуляции микроциркуляции, но и для борьбы с инфекционными агентами, детоксикации ксенобиотиков, регуляции структурных процессов (пролиферации, дифференцировки и апоптоза) в организме. Реакции с образованием активных форм кислорода участвуют в разнообразных патологических процессах (воспаление, лихорадка, гиперемия, ишемия и другие нарушениях работы организма).

Вероятно, одно из направлений эволюции связано с поиском того «золотого сечения», оптимального сочетания интенсивности окислительных процессов и активности систем антиокислительной защиты, при котором максимально реализуются потенциальные возможности, связанные с использованием кислорода, при этом с минимальными потерями для самого организма. То, какие мы сегодня, — результат этого поиска.

А больные псориазом в отличие от здоровых людей слишком хорошо защищены от активных форм кислорода. Однако тот своеобразный фон, который создается высоким уровнем активности антиокислительных систем, видоизменяет базовые механизмы защиты. При этом отработанные в процессе эволюции механизмы защиты — воспаление, иммунный ответ, нейроэндокринная регуляция (адаптационный синдром) — приобретают патогенный потенциал.

При псориазе обычная защитная реакция воспаления превращается в свой антипод — механизм инициации и генерализации псориазического процесса. В коже, как в фокусе, преломляются нарушения механизмов воспаления, антибактериальной защиты, микроциркуляции, иммунного ответа, пролиферации, дифференцировки и программируемой клеточной гибели, обуславливающие развитие характерной для псориаза картины морфологических функциональных нарушений в коже и поражения внутренних органов.

В каждом конкретном случае организм находит наилучшее решение по установлению системы равновесия множества гомеостатических процессов, обеспечивающих наилучшее приспособление в новых условиях существования, когда включены все возможные резервы. В связи с тем, что анализ механизмов развития псориаза свидетельствует, что основные проблемы больных связаны со снижением интенсивности процессов свободнорадикального окисления, то нормализация их уровня — основной путь в лечении этого дерматоза. Интересно отметить, что методы стимуляции перекисного окисления липидов в организме человека широко применяются в клинической практике, но под другими механизмами терапевтического действия (ультрафиолетовое облучение, СВЧ-излучение, фотохимиотерапия, фотогемотерапия, пиротерапия, гипербарическая оксигенация, аэроионотерапия и др.). Массаж, водные процедуры улучшают микроциркуляцию в коже и повышают кислородный режим. Хорошим дополнением к противорецидивному лечению является санаторно-курортное лечение с приемом радоновых и сероводородных ванн.

Псориаз следует рассматривать как заболевание, связанное с нарушением процессов адаптации в условиях генетически обусловленного усиления активности систем антиокислительной защиты и высокого уровня экспрессии рецепторов программируемой клеточной гибели (апоптоза). Различные сочетания этих факторов обеспечивают разные уровни адаптации. Вместе с тем даже если в ряде случаев у конкретного человека определенное сочетание признаков приводит к возникновению предонкологических состояний или проявляется как болезнь, то в рамках популяции и вида в целом такой генетический полиморфизм полезен.

Невольно возникает вопрос, а не является ли такое сочетание особенностей организма больных псориазом наследственно закрепленной характеристикой, обеспечивающей им некоторые преимущества перед остальными людьми, особенно вне обострения заболевания? Почему этот дерматоз не был побежден и какие преимущества для выживания и воспроизводства обеспечивает природа пораженным этой болезнью?

Высокий уровень активности систем антиокислительной защиты обуславливает потенциальную устойчивость к ионизирующей радиации, а повышенная экспрессия апоптозных рецепторов — быстрый обмен клеточного состава органов и тканей. Это свидетельствует о высоких адаптационных возможностях больных псориазом изменять состояние мембранных структур клетки в зависимости от предъявляемых к ним требований окружающей среды. Известно, что для людей с низким уровнем выраженности апоптозных рецепторов характерна склонность к опухолевым заболеваниям. Иными словами, псориазные бляшки обеспечивают организму своеобразную защиту от опухолевых процессов.

Повышенный уровень программируемой клеточной гибели определяет и повышенный распад нуклеиновых кислот, что в конечном счете приводит к повышению уровня содержания мочевой кислоты, которая обладает стимулирующим действием (схожим с влиянием кофеина) на нервную ткань. Учеными давно уже выявлена тесная связь между уровнем мочевой кислоты и высоким уровнем интеллектуальной активности. Высокий антиокислительный статус вызывает увеличение времени жизни окиси азота, важного нейромедиатора центральной и периферической нервной системы, играющего главную роль в процессах обучения и памяти. Это еще одно преимущество, которым обладают больные псориазом.

Итак, в организме больного псориазом присутствует великолепное сочетание: высокий уровень антиокислительной защиты обеспечивает усиление пролиферации, а высокий уровень экспрессии апоптозных рецепторов позволяет оперативно управлять структурными процессами в тканях и органах. Любые наши недостатки — это продолжение наших достоинств, и положительные, с одной стороны, биохимические преимущества причиняют человеку массу неудобств, вызывая процесс образования дефектного рогового слоя и развитие одного из тяжелейших дерматозов. Больные псориазом расплачиваются поражениями кожи за свои биохимические преимущества.

Псориаз можно расценивать как длительный эксперимент природы по выяснению возможностей выхода из жестких рамок, созданных условиями жизни человека в атмосфере кислорода. Высокий уровень систем антиокислительной защиты, уравновешенный повышенной экспрессией рецепторов программируемой клеточной гибели, обеспечивает быстрый обмен клеточного состава органов и тканей для оперативной реакции на изменяющиеся условия окружающей среды.

Всякая эволюционная перестройка обеспечивает решение одних приоритетных задач в ущерб другим. Поэтому целесообразность такого сочетания признаков, которые мы наблюдаем при псориазе, в определенных условиях является наивысшей. Эволюционный поиск оптимального соотношения интенсивности окислительных процессов, активности систем антиокислительной защиты и экспрессии апоптозных рецепторов продолжается. А больных псориазом можно считать своеобразным «золотым генофондом» человечества, созданием которого природа подстраховывается на случай резкого изменения экологических условий жизни на планете, например при резком повышении радиационного фона в результате увеличения озоновых дыр, последствий экологических и ядерных катастроф.

Источники:

Псориаз — печать природы на людях будущего — <http://www.aif.ru/archive/1667451> .
Медицинская газета, №82 (2001) — http://medgazeta.rusmedserv.com/2001/82/article_2698.html .