

Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе

О. Ю. Олисова, д.м.н., проф., зав. кафедрой и директор клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова¹

В. В. Гудова, соискатель¹

С. Н. Быковская, к.м.н.²

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Role of regulatory T-cells in development of autoimmune inflammatory response in psoriasis

O. Yu. Olsiva, V. V. Gudova, S. N. Bykovskaya

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Russia Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, триггерными факторами, для развития которого могут послужить факторы окружающей среды. Отдельную роль в патогенезе псориаза играют T_{reg} -клетки — важные участники поддержания иммуноtolерантности в организме. В настоящий момент проводится большое количество исследований с целью оценить количество и функциональную активность T_{reg} -клеток у больных псориазом. Полученные в ходе исследований данные довольно противоречивы. В этой статье приведены уже известные данные о роли T_{reg} -клеток и противовоспалительных цитокинов в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, аутоиммунное воспаление, иммуноtolерантность, функциональная активность, вульгарный псориаз.

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with genetic predisposition triggered by environmental factors. Regulatory T-cells, that are considered to be an important part of immunotolerance, play a clue role in psoriasis pathogenesis. To measure the amount and functional activity of regulatory T-cells in patients with psoriasis a large number of studies are being currently conducted. The data obtained in the course of the research are rather contradictory. The data resulting from the studies are rather discrepant. This article presents already known data on the role of T_{reg} -cells and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of psoriasis.

Key words: regulatory T-cells, autoimmune inflammation, immunotolerance, functional activity, psoriasis vulgaris.

Псориаз — хроническое аутоиммунное заболевание, отличающееся разнообразием клинических форм, обладающее генетической предрасположенностью, которым, по различным данным, болеет 2–4 % населения Земли. Патогенез псориаза обусловлен нарушением баланса между $Th1$ и $Th2$, а также между $Th17$ и T_{reg} . Последние исследования показали, что одну из ведущих ролей в запуске аутоиммунного воспаления при псориазе играет нарушение функций регуляторных Т-клеток (T_{reg}), основной задачей которых является поддержание иммуноtolерантности и предотвращение аутоиммунных процессов [1].

T_{reg} являются субпопуляцией лимфоцитов, ответственных за подавление избыточных в своем проявлении аутоиммунных воспалитель-

ных реакций. Влияние на иммунные клетки (эффекторные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти, естественные киллеры [NK-клетки], В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки) T_{reg} осуществляют либо путем продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- β , galectin-1), либо через прямое цитотоксическое воздействие, высвобождая гранзим В и перфорины [2]. Важной особенностью T_{reg} является высокий уровень экспрессии на поверхности цепи рецептора к IL-2 (CD 25), ответственного за поддержание толерантности к аутоантигенам. Дело в том, что T_{reg} способны связывать IL-2 и тем самым снижать его уровень и впоследствии ингибировать Т-клетки [3]. К фенотипическим особенностям T_{reg} относится наличие у них гена FOXP3, цитотоксического

Т-лимфоцит-ассоциированного белка-4 (CTLA-4), а также некоторых компонентов Toll-подобных рецепторов, CD 103 (интегрин $\alpha E\beta 7$), индуцированного кортикостероидами рецептора к фактору некроза опухоли (GITR), гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), рецептора программированной гибели клеток 1 и нейтрофиллин (или неопиллин) [3, 4]. Стоит отметить, что транскрипционный фактор FOXP3 (ядерный фактор транскрипции-3, связанный с хромосомой X), является более специфическим маркером для T_{reg} , чем CD4 и CD5, и его роль в развитии и активации T_{reg} крайне высока. Более того, FOXP3 индуцирует GITR, CD 103 и CTLA-4 (5).

T_{reg} — популяция гетерогенная, включающая целое разнообразие иммунофенотипов:

CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T-клетки, характеризующиеся наличием FOXP3, высоким уровнем экспрессии CD25 и низким уровнем экспрессии субъединицы рецептора к IL-7α (IL7R-α или CD127); аналогичная предыдущей субпопуляция CD8⁺CD25⁺FOXP3⁺T-лимфоцитов обнаружена среди CD8⁺-T-клеток; T_{рег} первого типа (T_{рег1}) — клетки с фенотипом CD25⁺FOXP3⁺CD4⁺, секретирующие значительную долю интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующий ростовой фактор — бета (TGF-β); Th3 фенотипически близки к Tr1 (CD25⁺FOXP3⁺CD4⁺), но основным модулятором для них является TGF-β; в свою очередь, eCD8⁺CD28⁺T_{рег} не выявляют FOXP3 [2, 5, 6].

T_{рег} подразделяются на «естественные» (нативные) T_{рег}, образующиеся в тимусе (nT_{рег}) и индуцированные на периферии T_{рег} (iT_{рег}) [5]. Несмотря на фенотипическую и функциональную схожесть между iT_{рег} и nT_{рег}, существуют различия в эпигенетическом статусе и живучести клеток [7]. К iT_{рег} относятся Tr1 and Th3, которые образуются из нативных T-клеток под действием антигена, презентуемого незрелыми дендритными клетками под воздействием TGF-β и IL-10 [5, 8]. При этом IL-10 участвует как в индуцировании, так и супрессии Tr1- и Th3-лимфоцитов, однако для подобной регуляции необходим TGF-β. Некоторые T_{рег} обладают способностью индуцировать формирование других T_{рег} (iT_{рег35}) под действием IL-35, а IFN-γ, в свою очередь, отвечает за их ингибирование [5, 8].

Наиболее изученными среди CD4⁺T_{рег}-клеток являются FOXP3⁺T_{рег} и FOXP3⁺Tr1. Механизм действия FOXP3⁺T_{рег} и Tr1 уже был подробно описан, однако остаются пробелы в изучении их роли при врожденном иммунитете [9]. Yao и соавт. [9] выявили, что Tr1 может иметь определяющее значение при IL-10-ассоциированной активации инфламмом-зависимых воспалительных реакций. Лимфоциты Tr1 ингибируют транскрипцию про-IL-1b mRNA, инфламмом-опосредованную активацию каспазы-1 и секрецию зрелого IL-1b [9].

T_{рег}-клетки при псориазе

T_{рег} играют ключевую роль в патогенезе псориаза [1, 10]. По имеющимся данным, интерлейкин-6, необходимый для дифференцировки клеток, ингибирует активацию и пролиферацию Th17 и способствует нормализации баланса между T_{рег} и Th17 [11]. Некоторые исследователи выявили изменения уровня CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T_{рег}, а Furuhashi и соавт. [12] установили наличие CD4⁺FOXP3⁺ в периферической крови пациентов с вульгарным псориазом. Некоторые авторы подтвердили нарушение функциональной активности CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T_{рег} как причину гиперпролиферации эффекторных T-клеток *in vivo*. Karamchic и соавт. [1] продемонстрировали снижение уровня CD4⁺CD25⁺T_{рег} в крови пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой, однако это не коррелировало с тяжестью течения заболевания, с учетом индекса PASI (Psoriasis Areas Severity Index). В схожем исследовании Pawlaczyk и соавт. [13] продемонстрировали статистически значимое снижение уровня T_{рег} при помощи проточной цитометрии у пациентов с уровнем PASI более 12.

Следует отметить, что данные в научных источниках по этому вопросу разнятся. Так, например, Saito и соавт. [14] и Furuhashi и соавт. [12] не выявили разницы в процентном соотношении уровня T_{рег} в крови больных псориазом и здоровых людей. В то же время Zhang и соавт. [15], Хайрутдинов с соавт. [16] установили даже более высокий уровень T_{рег} у пациентов в периферической крови во время обострения псориаза по сравнению с контрольной группой.

FOXP3⁺-клетки нередко представлены в здоровом эпидермисе и дерме. Fujimura и соавт. [17] обнаружили, что в эпидермисе больных псориазом больше CD3⁺, CD4⁺ и CD25⁺FOXP3⁺T_{рег}, чем в дерме. Leite Dantas и соавт. [18] описали механизм индукции артрита, подобного псориатическому, под действием человеческого TNF у трансгенных мышей. В очагах высыпаний на коже отмечались гиперпролиферация кератиноцитов, высокий уровень провоспалительных цитокинов с макрофагами, а также Th₁-, Th₂-клеточная проли-

ферация как и у псориазоподобного фенотипа. Было продемонстрировано, что T_{рег}-клетки ингибируют провоспалительную активность макрофагов, являющуюся главным эффекторным звеном TNF-опосредованной иммунной реакции при псориазе.

Keijsers и соавт. [19] провели биопсию дежурных бляшек у больных псориазом (n = 9). Материал был взят из центральной и периферической частей очагов, а также с кожи, прилегающей к псориатическим бляшкам, и участков здоровой кожи. В гистологическом материале здоровой кожи выявлялось увеличение уровня клеток, содержащих маркеры CD3⁺, CD4⁺ и FOXP3⁺ по сравнению с кожей из псориатических очагов. У 7 из 9 пациентов соотношение FOXP3⁺Treg / CD4⁺-T-клеток было выше в биоптате из внешне интактной кожи, нежели чем непосредственно из псориатических бляшек и кожи, прилегающей к ним. Более того, экспрессия IL-17 коррелировала с количеством тучных клеток, но не с уровнем CD4⁺-клеток. Высокий показатель FOXP3 / CD4 в коже вне псориатических бляшек свидетельствовал об иммунотолерантности, в то же время в коже, прилегающей к псориатическим бляшкам, и в участках здоровой кожи этот же показатель свидетельствовал о высокой активности эффекторных клеток, запускающих процесс воспаления [19].

Разница в числе T_{рег}-клеток может быть обусловлена разными формами псориаза. Yan и соавт. [20] продемонстрировали более высокий уровень FOXP3⁺T_{рег} в бляшках при экссудативном псориазе по сравнению с бляшками при каплевидном псориазе. В другом исследовании было выявлено снижение численности клеток с маркерами CD39⁺FOXP3⁺ при пустулезной форме псориаза и при псориатической эритродермии, но в то же время отмечался рост уровня этих клеток по мере увеличения продолжительности заболевания. В связи с вышесказанным вопрос о зависимости между уровнем T_{рег} и отдельными клиническими формами псориаза остается дискуссионным [21].

Нарушение функциональной активности $T_{\text{рег}}$ при псориазе

Расхождение в вышеприведенных данных может свидетельствовать о том, что для патогенеза псориаза решающую роль может играть не столько изменение численности $T_{\text{рег}}$, сколько их дисфункция. Было выявлено, что выделенные из псориазных бляшек $T_{\text{рег}}$ не могут в адекватной степени подавлять активность $T_{\text{эфф}}$ в ответ на аллоантигенспецифическую или поликлональную TCR-стимуляцию [7, 22]. Sugiyama и соавт. [22] наблюдали снижение функциональной активности, но данные были зафиксированы только у трех пациентов с псориазом. $CD4^+CD25^+T_{\text{рег}}$, выделенные из псориазных очагов высыпаний, при последующем их введении пациентам с псориазом не обладали способностью подавлять эффекторную активность Th1 в коже. И наоборот, выделенные из периферической крови здоровых пациентов $CD4^+CD25^+T_{\text{рег}}$ вполне активно подавляли гиперактивные Th1 больных псориазом *in vitro* [23, 24, 25, 26]. Таким образом, гиперпролиферация клеток при псориазе *in vivo* является следствием нарушения активности $T_{\text{рег}}$ в крови и псориазных бляшках [2, 17].

В нескольких исследованиях была показана обратная зависимость между активностью $T_{\text{рег}}$ -клеток и экспрессией CD 127 [27, 28, 29]. Это может быть следствием нарушения экспрессии CD 127 на поверхности $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов [12]. Zhao и соавт. [30] выявили способность $CD4^+$ -клеток экспрессировать на своей поверхности miR-210 (микроРНК — это эндогенные некодирующие РНК), которая ингибирует экспрессию FOXP3 и тем самым дестабилизирует функциональную активность $T_{\text{рег}}$, не снижая при этом их активность. Вдобавок к вышеуказанному это приводит к увеличению продукции IFN- γ и IL-17, а также снижению продукции IL-10 и TGF- β $CD4^+$ -T-клетками. В свою очередь Wang и соавт. [31] на примере CD 18 гипо-PL/J мышей обнаружили, что причиной дисфункции $T_{\text{рег}}$ является нокаут гена CD 18, что вызывает патологическую гиперпролифера-

цию T-клеток при псориазе. Такое снижение экспрессии CD 18 на поверхности $CD4^+CD25^+CD127^-T_{\text{рег}}$ приводит к снижению функциональной активности и повышению пролиферации $T_{\text{рег}}$ -клеток. Дисфункция $T_{\text{рег}}$ может быть обратима при введении $CD18^+T_{\text{рег}}$ -клеток мышам с CD 18-дефектом. Yang и соавт. [32] обнаружили основной для $T_{\text{рег}}$ -клеток путь фосфорилирования белка STAT3, который приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-21, IL-23) и последующей активации $T_{\text{эфф}}$ -клеток. Также была выявлена способность $T_{\text{рег}}$ -клеток, выделенных из крови псориазных больных, продуцировать IFN- γ , TNF- α и IL-17.

Th17 и $T_{\text{рег}}$ -клетки

В основании дисбаланса Th17 / $T_{\text{рег}}$ у больных псориазом лежит гиперактивация Th17 [5]. Priyadarssini и соавт. [33] продемонстрировали возможные при псориазе нарушения по фенотипу T-клеток с увеличением уровня Th1 / Th17 и опосредованному снижению по Th2 / $T_{\text{рег}}$ по сравнению со здоровыми людьми. Они наблюдали прямую зависимость между соотношением Th1 / Th17 и индексом PASI. Эти выводы свидетельствовали в пользу теории иммунной дисрегуляции при псориазе и связью между Th1 / Th17-фенотипом и тяжестью заболевания [33].

Образование Th17-лимфоцитов функционально связано с продукцией FOXP3 $^+T_{\text{рег}}$ -клеток, и они же способствуют синтезу TGF- β наивными T-клетками. Будучи активированными при участии TGF- β или TGF- β + IL-6, нативные T-клетки начинают одновременно повышать уровень экспрессии транскрипционных факторов FOXP3 и ROR γ t, которые, как было доказано, могут взаимодействовать и друг с другом напрямую [34, 35]. Таким образом, имея общего предшественника, $T_{\text{рег}}$ и Th17 постоянно находятся в состоянии конкурентной борьбы за увеличение своей популяции, что можно рассматривать как один из вариантов контроля численности $T_{\text{рег}}$ и Th17 [34, 35]. У больных псориазом нарушение функциональной активности $T_{\text{рег}}$ вы-

зывает гиперактивации Th1 and Th17, которая, в свою очередь, дает толчок для воспалительного процесса [1, 36, 37]. Zhang и соавт. [15] выявили увеличение числа Th17 и FOXP3 $^+T_{\text{рег}}$ как в крови больных псориазом, так и в псориазных бляшках, что коррелировало с тяжестью клинической картины. Зависимость между индексом PASI и соотношением Th17 / $T_{\text{рег}}$ в очагах поражения была оценена как обратная, в то время как зависимость между PASI и соотношением Th17 / $T_{\text{рег}}$ в крови — прямая.

Тем не менее Bovenshen и соавт. [24] установили, что выделенные из псориазных очагов FOXP3 $^+T_{\text{рег}}$ могут дифференцироваться в провоспалительные IL-17A-позитивные Th17, которые экспрессируют на своей поверхности три маркера IL-17A $^+$, FOXP3 $^+$ и CD4 $^+$. Они могут оказывать значительное влияние на развитие заболевания. Эти клетки продуцируют IL-17A и IL-22, а также демонстрируют способность к экспрессии ROR γ t. При тяжелом течении псориаза экспрессия ROR γ t возрастает, а экспрессия FOXP3 $T_{\text{рег}}$ -клетками снижается, что дает основание предположить, что $T_{\text{рег}}$, скорее, участвуют в поддержании воспаления, нежели его подавлении [24, 38].

Динамика изменения показателей $T_{\text{рег}}$ -клеток при вульгарном псориазе

Отдельным вопросом является зависимость стадий течения вульгарного псориаза от уровня $T_{\text{рег}}$ -клеток в периферической крови. Ранее Хайрутдинов и соавт. [16] продемонстрировали более высокий уровень $T_{\text{рег}}$ -клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии по сравнению со здоровыми донорами. При том и в стадии ремиссии у больных псориазом уровень $T_{\text{рег}}$ -клеток был выше, чем у здоровых доноров, а значимой разницы между уровнем $T_{\text{рег}}$ в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось. Параллельно с этим было установлено, что количество мРНК FOXP3 $^+$ в очагах высыпаний в прогрессирующей стадии в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров.

$T_{\text{рег}}$ -клетки и терапия псориаза

В ходе многочисленных исследований было показано, что $T_{\text{рег}}$ -клетки реагируют на медикаментозную терапию псориаза, а продолжительная ремиссия связана со стабилизацией $T_{\text{рег}}$ -клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками и эффекторными клетками [4]. По окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт, эфализумаб) у больных псориазом наблюдается повышение уровня $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ -клеток как в крови и в коже. Такие же данные были продемонстрированы и при лечении адалимумабом [10, 19, 39]. В свою очередь, Quaglino и соавт. [39] выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности со стороны $Th1/Th17$ по отношению к $T_{\text{рег}}$ -клеткам. Более того, на стимуляцию активности $T_{\text{рег}}$ -клеток могут влиять анти-TNF-механизмы [10]. Так, алефацепт ингибирует $T_{\text{эфф}}$ -клетки путем апоптоза Т-клеток за счет высвобождения гранзимов НК-клетками. Апоптоз запускается под действием $T_{\text{рег}}$ -клеток и в свою очередь приводит к ремиссии [4]. Furuhashi и соавт. [12] оценили уровень $T_{\text{рег}}$ -клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно пациенты с индексом PASI ≥ 90 имели в крови гораздо большее количество $T_{\text{рег}}$ -клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Было показано, что УФВ-терапия способна индуцировать продукцию $T_{\text{рег}}$ -клеток [4]. К схожему заключению пришли и Kubo с соавт. [40], доказавшие, что ПУВА-терапия существенно повышает количество $T_{\text{рег}}$ -клеток в крови и возвращает функциональную активность $T_{\text{рег}}$ -клеток в нормальное состояние у больных псориазом. Разница в количестве $T_{\text{рег}}$ -клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объяснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия непродолжительная, а при других (алефацепт и УФВ) более продолжительная [4]. И, что более важно, определение уровня $T_{\text{рег}}$ -клеток может помочь спрогнозировать эффективность той или иной терапии [10, 12].

Kotb и соавт. [41] провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня $T_{\text{рег}}$ -клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик: фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФВ-311 нм), адалимумабом и локальным применением комбинации бетаметазона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа $T_{\text{рег}}$ -клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число $T_{\text{рег}}$ оставалось неизменным, а положительная динамика со стороны клинической картины объяснялась снижением уровня $Th17$. На фоне местной терапии отмечалось как снижение уровня $Th17$, так и повышение уровня $T_{\text{рег}}$.

Mattozzi и соавт. [37] описали взаимосвязь между витамином D и $T_{\text{рег}}$ -клетками при псориазе. Целью исследования было выявление корреляции между циркулирующими в крови $T_{\text{рег}}$ -клетками и PASI. Было продемонстрировано, что низкий титр индуцирует активность $Th1$, $Th17$, и $Th22$, а свою способность влиять на иммунные реакции витамин D частично реализует благодаря своему воздействию на $T_{\text{рег}}$ -клетки. Небезынтересны и результаты исследования Ma и соавт. [42], посвященного эффекту анти-TNF-терапии. Они выявили, что нейтрализация TNF- α не способствует продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-21 и IL-22), но подавляет экспрессию FOXP3 в коже и снижает численность $FOXP3^+T_{\text{рег}}$ -клеток [42].

Выводы

В настоящий момент имеющаяся в литературных источниках информация о роли различных типов $T_{\text{рег}}$ -клеток в патогенезе псориаза крайне противоречива и требует дальнейшего изучения. Не до конца изучено и значение $T_{\text{рег}}$ для тяжести и стадийности кожного процесса. Однако уже сейчас понятно, что $T_{\text{рег}}$ -клетки и их функциональная активность играют ключевую роль в поддержании иммунотолерантности, что открывает перспективы в разработке новых методов лечения псориаза.

Список литературы

1. Karamelic J, Zecevic L, Resic H, Jukic M, Jukic T, Ridjic O, et al. Immunophenotype lymphocyte of peripheral blood in patients with psoriasis. *Med Arch*. 2014; 68: 236–8.
2. Kondelková K, Vokurková D, Krejsk J, Borská L, Fiala Z, Hamáková K, et al. The number of immunoregulatory T cells is increased in patients with psoriasis after Goeckerman therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012; 22: 91–5.
3. Liu H, Leung BP. CD4+CD25+ regulatory T cells in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33: 519–24.
4. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006; 56: 193–209.
5. Broere F, Apasov SG, Sifkovsky MV, van Eden W. A2 T cell subsets and T cell-mediated immunity. In: Nijkamp F, Parnham M., editors. *Principles of Immunopharmacology*. Basel: Birkhäuser; 2011. p. 15–27.
6. Gol-Ara M, Jadidi-Niaragh F, Sadria R, Azizi G, Mirshayy A. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2012; 2012: e805875.
7. Karczewski J, Dobrowolska A, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z. New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmunity*. 2016; 49: 435–50.
8. Zeng H, Zhang R, Jin B, Chen L. Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance. *Cell Mol Immunol*. 2015; 12: 566–71.
9. Yao Y, Vent-Schmidt J, McGeough MD, Wong M, Ho man HM, Steiner TS, et al. Tr1 cells, but not Foxp3+ Regulatory T cells, suppress NLRP3 inflammasome activation via an IL-10-dependent mechanism. *J Immunol*. 2015; 195: 488–97.
10. Richeffa AG, Mattozzi C, Salvi M, Giancristoforo S, D'epiro S, Milana B, et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 344–8.
11. Deng Y, Chang C, Lu Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50: 377–89.
12. Furuhashi T, Saito C, Torii K, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One*. 2013; 8: e54895.
13. Pawlaczyk M, Karczewski J, Wiktorowicz K. T regulatory CD4+CD25high lymphocytes in peripheral blood of patients suffering from psoriasis. *Adv Dermatol Allergol*. 2010; 27: 25–8.
14. Saito C, Maeda A, Morita A. Bath-PUVA therapy induces circulating regulatory T cells in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2009; 53: 231–3.
15. Zhang J, Lin Y, Li C, Zhang X, Cheng L, Dai L, et al. IL-35 decelerates the inflammatory process by regulating inflammatory cytokine secretion and M1/M2 macrophage ratio in psoriasis. *J Immunol*. 2016; 197: 2131–44.
16. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С., Самцов А.В., Имянитов Е.Н., Иванов А.М. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 78–85.
17. Fujimura T, Okuyama R, Ito Y, Aiba S. Pro les of Foxp3+ regulatory T cells in and mycoses fungoides. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 1256–63.
18. Leite Dantas R, Masemann D, Schied T, Bergmeier V, Vogl T, Loser K, et al. Macrophage-mediated psoriasis can be suppressed by regulatory T lymphocytes. *J Pathol*. 2016; 240: 366–77.

19. Keijsers RR, van der Velden HM, van Erp PE, de Boer-van Huizen RT, Joosten I, Koenen HJ, et al. Balance of Treg vs. T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 1294–302.
20. Yan KX, Fang X, Han L. Foxp3+ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed in plaque vs. guttate psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 48–56.
21. Zhang HY, Yan KX, Huang Q, Ma Y, Fang X, Han L. Target tissue ectoenzyme CD39/CD73-expressing Foxp3+ regulatory T cells in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40: 182–91.
22. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effect on T cell proliferation. *J Immunol*. 2005; 174: 164–73.
23. Birch KE, Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, Akbar AN, Rustin MHA. The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 409–17.
24. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1853–60.
25. Bovenschen HJ, van Vlijmen-Willems IM, van de Kerkhof PC, van Erp PE. Identification of lesional CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in psoriasis. *Dermatology*. 2006; 213: 111–7.
26. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006; 56: 193–209.
27. Banham AH. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3(+) regulatory T cells. *Trends Immunol*. 2006; 27: 541–4.
28. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J Exp Med*. 2006; 203: 1701–11.
29. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JW, Damoiseaux J, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2009; 4: e6635.
30. Zhao M, Wang LT, Liang GP, Zhang P, Deng XJ, Tang Q, et al. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4(+) T cells of psoriasis vulgaris. *Clin Immunol*. 2014; 150: 22–30.
31. Wang H, Peters T, Sindrilaru A, Kess D, Oreshkova T, Yu XZ, et al. TGF- β -dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2629–39.
32. Yang L, Li B, Dang E, Jin L, Fan X, Wang G. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci*. 2016; 81: 85–92.
33. Priyadarssini M, Divya Priya D, Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Thappa DM. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis. *Br J Biomed Sci*. 2016; 73: 174–9.
34. Lochner M, Wang Z, Sparwasser T. The special relationship in the development and function of T helper 17 and regulatory T cells. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 136: 99–129.
35. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function. *Nature*. 2008; 453: 236–40.
36. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1207–11.
37. Mattozzi C, Paolino G, Salvi M, Macaluso L, Luci C, Morrone S, et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 1675–9.
38. Soler DC, McCormick TS. The dark side of regulatory T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1785–6.
39. Quaglini P, Bergallo M, Ponti R, Barberio E, Cicchelli S, Bu A E, et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology*. 2011; 223: 57–67.
40. Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, Saito C, Kasuya S, Nishioka A, et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2017; 86: 46–53.
41. Kotb IS, Lewis BJ, Barker RN, Ormerod AD. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Jul; 179(1): 127–135.
42. Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 430–40.

Для цитирования. Олисова О.Ю., Гудова В.В., Быковская С.Н. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — № 7 (382). — С. 10–14.



Пациенты с псориазом не знают, что имеют право на инвалидность

Согласно опросу пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза больше половины респондентов не знают о том, что они имеют право на получение инвалидности при своем заболевании

Межрегиональная благотворительная организация «Кожные и аллергические болезни» совместно с общественным советом по защите прав пациентов при территориальном органе Росздравнадзора Москвы и Московской области провели опрос пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Всего в исследовании, проходившем в январе-феврале 2019 года на официальной странице пациентской организации в социальной сети «ВКонтакте», приняло участие 874 пациента, которым было задано 14 вопросов. Это первый в России столь масштабный опрос пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, касающийся ключевых проблем получения инвалидности людей с этим заболеванием.

Результаты опроса показали, что 64,0% респондентов постоянно страдают от обострений болезни, а у почти 30,0% обострения случаются 1–2 раза в год. Это приводит к тому, что более чем у 90,0% больных псориазом снижается качество жизни, в том числе нарушается общение с близкими, окружающими людьми. В результате исследования также подтвердилось предположение, что большая часть пациентов испытывают снижение работоспособности. В частности, 44,7% опрошенных отмечают, что у них периодически снижается работоспособность, а 25,3% респондентов отметили постоянное снижение работоспособности вследствие болезни.

При этом только 37,2% респондентов знают, что при тяжелом, часто рецидивирующем псориазе пациент имеет право на получение инвалидности. Но особенно вызывает беспокойство следующий факт: 93,8% пациентов ответили, что лечащий врач не направлял их на медико-социальную экспертизу для рассмотрения вопроса о присвоении инвалидности в связи с псориазом и (или) псориатическим артритом.

Порядка 90,0% респондентов считают, что не получают бесплатного эффективного лечения. При этом 92,1% опрошенных не могут самостоятельно оплачивать лечение и реабилитацию. Фактически 98% респондентов не удовлетворены получаемым лечением.

Президент Межрегиональной благотворительной общественной организации «Кожные и аллергические болезни» Олеся Мишина так прокомментировала результаты исследования: «Зачастую пациенты, страдающие среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, оказываются в условиях ограниченного доступа к льготному обеспечению современным препаратами, а ведь важным условием эффективной терапии является ее раннее начало. Трудности при прохождении медико-социальной экспертизы и переосвидетельствования, а также ограниченность критериев инвалидности при псориазе приводят к печальным последствиям — нерациональная терапия и самолечение способствуют увеличению частоты рецидивов, тяжелых форм псориаза, росту числа сопутствующих заболеваний».

«Псориаз — это системное иммуноассоциированное воспалительное заболевание с возможными патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, которым страдает около 1% населения России. Для обеспечения эффективного лечения и решения вопроса о нетрудоспособности пациентов с псориазом очень важна слаженная работа врачей и экспертов МСЭ», — отметил заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, председатель исполнительного комитета Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», член-корр. РАН, д.м.н., проф. Алексей Алексеевич Кубанов.

Результаты опроса будут переданы в рабочую группу ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты России, которая занимается разработкой рекомендаций по изменениям, касающимся установления нетрудоспособности у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, в адрес профильных ведомств для повышения качества оказываемой медицинской помощи этой группе больных.

