

<https://doi.org/10.25208/vdv1200>



Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом

© Патрушев А.В.*, Самцов А.В., Сухарев А.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Обоснование. Очаги хронической инфекции (ОХИ) являются важными триггерными факторами развития псориаза, а значит, могут утяжелять течение дерматоза, в том числе и за счет повышения в крови определенных провоспалительных цитокинов.

Цель исследования. Изучить цитокиновый профиль больных псориазом в стадии обострения заболевания, а также оценить влияние радикального лечения очагов хронической инфекции на течение дерматоза.

Материал и методы. В проспективное сравнительное нерандомизированное исследование включены 52 больных вульгарным псориазом в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших добровольное информированное согласие. В первую группу вошли пациенты, санировавшие выявленные ОХИ (16 человек), во вторую — не санировавшие (16 человек), и третью группу составили пациенты, у которых ОХИ выявлены не были (20 человек).

Концентрации цитокинов были измерены в прогрессирующую стадию заболевания у 52 больных псориазом и 20 лиц контрольной группы (здоровые лица). Спектр определяемых цитокинов включал: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, а также INF- α и INF- γ . При детекции всех цитокинов, кроме IL-17A, использовались реагенты компании «Вектор-Бест», Россия. Для определения концентрации IL-17A был выбран набор Human ELISA MAXTM DeluxeSet фирмы BioLegend, США.

В период проведения основного курса лечения (0, 2 и 4-я недели), а также последующего наблюдения пациентов (12, 24 и 52-я недели) проводилась оценка тяжести псориаза с расчетом индекса PASI. В момент завершения исследования (неделя 52) фиксировались количество рецидивов и общая продолжительность ремиссии.

Результаты. Уровень IL-8 оказался увеличенным у 90,6% больных псориазом с наличием ОХИ. В данном случае получены значимые различия в сравнении с группой больных псориазом без диагностированных ОХИ и с контрольной группой, в которых повышение концентрации IL-8 отмечалось, соответственно, в 65 и 30% случаев. Выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем IL-8 и индексом PASI ($r_s = 0,48$; $p = 3,6 \times 10^{-4}$). Уровни INF- α и IL-6 у больных псориазом с наличием ОХИ были повышены, соответственно, в 15,6 и 21,9% случаев и значимо отличались от группы практически здоровых лиц ($p < 0,05$), различий с группой больных псориазом без ОХИ выявлено не было. Концентрация TNF- α не отличалась во всех трех группах. Уровень IL-17A был значимо повышен в сравнении с практически здоровыми лицами как в группе больных псориазом, имеющих ОХИ, так и в группе больных без ОХИ ($Me = 3,3$ и $4,3$ пг/мл против $0,2$ пг/мл). Концентрации пяти цитокинов, а именно IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 и INF- γ , не превышали верхней границы референсного диапазона у всех пациентов опытных (больные псориазом) и контрольной групп.

Оценка индекса PASI в процессе наблюдения за пациентами в первой и второй группах показала существенно более низкие значения данного показателя на неделях 24 и 52 именно в первой группе (0,2 против 7,0 при $p = 0,02$ и 0,1 против 7,2 при $p = 0,002$). Относительный риск развития рецидива заболевания в случае несанации ОХИ составил 2,4 (95% ДИ от 1,1 до 5,2).

Заключение. Получены данные, свидетельствующие о роли IL-8 и очагов хронической инфекции, с наличием которых ассоциирована его повышенная продукция, в ухудшении течения псориаза с частым развитием рецидивов. Важными профилактическими мероприятиями, приводящими к уменьшению количества рецидивов псориаза, являются своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции.

Ключевые слова: псориаз, очаги хронической инфекции, цитокины, санация, профилактика рецидивов.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование выполнено за счет целевого финансирования в рамках проведения научно-исследовательской работы, утвержденной Главным военно-медицинским управлением.

Для цитирования: Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(2):32–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1200>



Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis

© Alexander V. Patrushev*, Alexey V. Samtsov, Alexey V. Soukharev

S.M. Kirov Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

Background. Focal infection (FI) are important trigger factors for the development of psoriasis, which means they can aggravate the course of dermatosis, including due to an increase in certain pro-inflammatory cytokines in the blood.

Aim. To study the cytokine profile of patients with psoriasis in the progressive period of the disease, as well as to assess the effect radical treatment of focal infection on the course of dermatosis.

Material and methods. Prospective comparative non-randomized study included 52 patients with psoriasis vulgaris, aged 18 to 65 years, who signed a informed consent. The first group consisted of patients who underwent radical treatment FI (16 people), the second — those who did not treat FI (16 people), and the third group consisted of patients in whom FI was not detected (20 people). Cytokine concentrations were measured in the progressive stage of the disease in 52 patients with psoriasis and 20 individuals in the control group (healthy individuals). The spectrum of detected cytokines included: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, as well as INF- α and INF- γ . For the detection of all cytokines, except for IL-17A, reagents from Vector-Best, Russia were used. The Human ELISA MAX™ Deluxe Set (BioLegend, USA) was used to determine the concentration of IL-17A.

During the main course of treatment (0, 2 and 4 weeks), as well as the follow-up of patients (12, 24 and 52 weeks), the severity of psoriasis was assessed with the calculation of the PASI index. At the end of the study (week 52), the number of relapses and the total duration of remission were recorded.

Results. The level of IL-8 was increased in 90,6% of psoriasis patients with FI. In this case, significant differences were obtained in comparison with the group of patients with psoriasis without diagnosed FI and with the control group, in which an increase in the concentration of IL-8 was noted, respectively, in 65% and 30% of cases. A moderate positive correlation was found between the IL-8 level and the PASI index ($r_s = 0,48$; $p = 3,6 \times 10^{-4}$). The levels of INF- α and IL-6 in psoriasis patients with FI were increased, respectively, in 15,6% and 21,9% of cases and significantly differed from the group of practically healthy individuals ($p < 0,05$), differences from the group of patients with psoriasis without FI was not identified. The concentration of TNF- α did not differ in all three groups. The level of IL-17A was significantly increased in comparison with practically healthy individuals both in the group of psoriasis patients with FI and in the group of patients without FI (Me = 3,3 and 4,3 pg/ml versus 0,2 pg/ml). The concentrations of five interleukin cytokines, namely IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 and INF- γ , did not exceed the upper limit of the reference range in all patients of the experimental (patients with psoriasis) and control groups.

Evaluation of the PASI index during the observation of patients in the first and second groups showed significantly lower values of this indicator for weeks 24 and 52 in the first group (0,2 vs. 7,0; $p = 0,02$ and 0,1 vs. 7,2; $p = 0,002$). The relative risk of disease recurrence in the absence of radical treatment for FI was 2,6 (CI 1,1 to 5,2).

Conclusion. Data were obtained showing the role of IL-8 and focal infection, with the presence of which its increased production is associated, in the worsening of the course of psoriasis with the frequent development of relapses. Important preventive measures leading to a decrease in the number of relapses of psoriasis are timely diagnosis and radical treatment of focal infection.

Keywords: psoriasis, focal infection (FI), cytokines, radical treatment, prevention of relapses.

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Source of funding: the study was carried out at the expense of targeted funding as part of the research work approved by the Main Military Medical Directorate.

For citation: Patrushev AV, Samtsov AV, Soukharev AV. Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(2):32–40.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1200>

■ Псориаз — распространенное хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов, которым страдает 2–4% населения [1]. Тяжелый псориаз оказывает сильное влияние на качество жизни, сопоставимое с инсулинозависимым диабетом, депрессией и стенокардией [2]. Псориаз артрита развивается в 30% случаев [3]. Кроме того, данные больших регистров продемонстрировали повышенный риск развития у больных псориазом рака кожи, лимфомы, диабета, метаболического синдрома, ожирения, венозной тромбоэмболии, инсульта и инфаркта миокарда [4–8].

Считается, что развитие дерматоза является результатом взаимодействия между генетическим компонентом, иммунной дисфункцией и факторами окружающей среды [9]. Иммунный ответ при псориазе характеризуется пролиферацией продуцирующих интерлейкин (IL)-17 Т-клеток, Т-хелперов (Th)-1 и Th-22, что приводит к выделению целого ряда провоспалительных медиаторов: интерферона (INF)- γ , фактора некроза опухоли (TNF)- α , IL-6, IL-17 и IL-22. Действие данных цитокинов приводит к развитию воспалительной реакции в дерме и эпидермальной гиперпролиферации [10].

Несмотря на большой объем накопленных данных, продолжается активная работа по выяснению причин и механизмов развития заболевания. Бактериальная инфекция традиционно рассматривается в качестве важного триггерного фактора развития как каплевидного, так и бляшечного псориаза [11, 12]. Ведущее значение придается β -гемолитическому стрептококку групп А, С и G, содержащему в составе клеточной стенки М-белок. В данном случае возможно развитие аутоиммунного процесса, основным механизмом которого является антигенная мимикрия [13]. Другие микроорганизмы могут поддерживать системные иммуннопатологические реакции за счет образования в очаге воспаления различных провоспалительных цитокинов или суперантигенов [14, 15]. В связи с этим логично предположить, что длительное существование очагов хронической инфекции (ОХИ) в организме будет влиять на течение иммуноопосредованных дерматозов, в том числе псориаза.

Проведенное нами пилотное ретроспективное исследование подтвердило значимость ОХИ для псориаза. Был проведен анализ архивного материала клиники за период 2011–2014 гг., а именно 338 историй болезни больных псориазом в возрасте от 18 до 87 лет. ОХИ диагностированы в 124 случаях (36,7%). Из большого спектра ОХИ, выявленных у больных псориазом, значимые результаты в сравнении с общей популяцией были получены только в случае хронического тонзиллита (ХТ) (превалентность ХТ составила 20,1% против 7,5% в общей популяции, $p < 0,001$). Так же часто встречались такие ОХИ, как хронический апикальный периодонтит (ХАП) — в 10,1% случаев, хронический синусит — в 2,4%, хронический холецистит — в 2,1%, хронический пиелонефрит — в 1,2%. Остальные ОХИ определялись менее чем в 1% случаев [16].

Последние научные данные дополняют микробную теорию патогенеза псориаза. Н.В. Аллен и соавт. (2018) провели патоморфологическое исследование небных миндалин больных псориазом и выявили существование стрептококковой инфекции в виде биопленок как во внеклеточной локализации (в глубине крипт), так и внутриклеточно (в толще эпителия). Несмотря

на то, что в контрольной группе (больные хроническим рецидивирующим тонзиллитом без псориаза) наблюдались аналогичные результаты, авторы посчитали данный факт весьма существенным и обосновали теорию «двойного удара» в развитии заболевания. «Первый удар» — формирование хронического очага инфекции (тонзиллита), в котором стрептококк уклоняется от действия иммунной системы и антибиотиков за счет формирования биопленок. «Второй удар» — наличие у пациента определенных генов предрасположенности к развитию заболевания (PSORS). Только при соблюдении двух условий возможно формирование иммунного ответа по типу антигенной мимикрии [17]. Также, учитывая данные результаты, становится понятным кратковременный эффект консервативной терапии хронического тонзиллита и необходимость выполнения тонзиллэктомии.

В 2019 г. был опубликован систематический обзор, в котором оценивали антистрептококковые вмешательства (тонзиллэктомия или системная антибактериальная терапия) у больных каплевидным и бляшечным псориазом по сравнению с группами без оперативного лечения, плацебо или друг с другом. Авторы сделали вывод об отсутствии убедительных доказательств эффективности как медикаментозного лечения, так и радикальной санации из-за малого количества исследований и их низкого качества [18]. Аналогичных работ по другим очагам хронической инфекции в доступной литературе найдено не было. Таким образом, проблема влияния санации очагов хронической инфекции на течение псориаза остается нерешенной, что требует продолжения исследований в данном направлении. Также представляет интерес изучение цитокинового профиля у больных псориазом применительно к наличию очаговой инфекции, так как это позволит выявить новые патогенетические механизмы в развитии заболевания.

Цель исследования

Изучить цитокиновый профиль больных псориазом в стадии обострения заболевания, а также оценить влияние радикального лечения очагов хронической инфекции на течение дерматоза.

Материал и методы

В проспективное сравнительное нерандомизированное исследование включено 52 больных вульгарным псориазом в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших добровольное информированное согласие. В первую группу вошли пациенты, санировавшие выявленные ОХИ (16 человек), во вторую — не санировавшие (16 человек), и третью группу составили пациенты, у которых ОХИ выявлены не были (20 человек).

Набор пациентов проводился на кафедре кожных болезней Военно-медицинской академии в 2017–2020 гг., к работе привлекались смежные специалисты, а именно оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги, рентгенологи, врачи клинической лабораторной диагностики. Исследование одобрено независимым Этическим комитетом образовательного учреждения (протокол № 187 от 21.03.2017).

Пациенты проходили физикальную диагностику с подробным описанием дерматологического статуса и определением тяжести псориаза (расчет индекса PASI в соответствии с общепринятой методикой). Дополнительно выполнялись инструментальные исследования

с целью выявления очаговой инфекции (ортопантомография, рентгенография околоносовых пазух, УЗИ брюшной полости, почек, малого таза). Все оборудование имело необходимые сертификаты соответствия, а персонал прошел специальную подготовку.

Больные псориазом получали стандартную терапию (при включении в исследование, а также в случае обострения дерматоза), включающую дезинтоксикационные препараты (1,5% — 400 мл меглюмина натрия сукцината № 14 через день) в случае распространенного процесса, гепатопротекторы (при наличии показаний), антигистаминные препараты (при наличии зуда), наружную противовоспалительную терапию (0,1% мометазона фуроата в форме мази 2 раза в день в течение 14 дней с постепенным снижением дозировки — 1 раз в день в течение 7 дней, через день в течение 7 дней), в течение 4 недель.

В случае согласия пациента выполнялось радикальное лечение (удаление или резекция корней зуба, тонзиллэктомия, холецистэктомия, пункция и дренаж гайморовой пазухи) выявленного ОХИ. Пациент включался во вторую группу при условии выполнения санации в течение 2 месяцев после подписания информированного согласия.

Продолжительность исследования составила 52 недели (4 недели — период лечения, 48 недель — период наблюдения), контрольные обследования с расчетом индекса PASI проводились на 2, 4, 8, 12, 24 и 52-й неделе. На неделе 52 также фиксировались частота рецидивов и общая продолжительность ремиссии в месяцах (за весь период наблюдения) как дополнительные показатели результативности проведенной терапии.

Концентрации цитокинов были измерены в прогрессирующую стадию заболевания у 52 больных псориазом и 20 лиц контрольной группы (здоровые лица). Спектр определяемых цитокинов включал: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, а также INF- α и INF- γ . При детекции всех цитокинов, кроме IL-17A, использовались реагенты компании «Вектор-Бест», Россия. Для определения концентрации IL-17A был выбран набор Human ELISA MAX™ DeluxeSet фирмы BioLegend, США. Референсные значения взяты из официальной инструкции по определению цитокинов.

Ограничения исследования

Учитывая требования независимого Этического комитета, отсутствовала рандомизация пациентов в группы. Решение о радикальной санации очага хронической инфекции или об отказе от хирургического лечения пациент принимал самостоятельно на основании рекомендаций соответствующих специалистов (оториноларинголога, стоматолога, хирурга).

Статистический анализ

Все полученные результаты фиксировались в электронной базе данных, которая формировалась в Microsoft Access. Следующим этапом была проверка на соответствие рядов данных закону нормального распределения. В связи с тем, что по всем признакам получены отрицательные результаты (распределение, отличное от нормального), дальнейший анализ включал непараметрические критерии. Для сравнения групп применялся U-критерий Манна — Уитни, критический уровень значимости (альфа) был установлен в 0,05. Описание количественных признаков в груп-

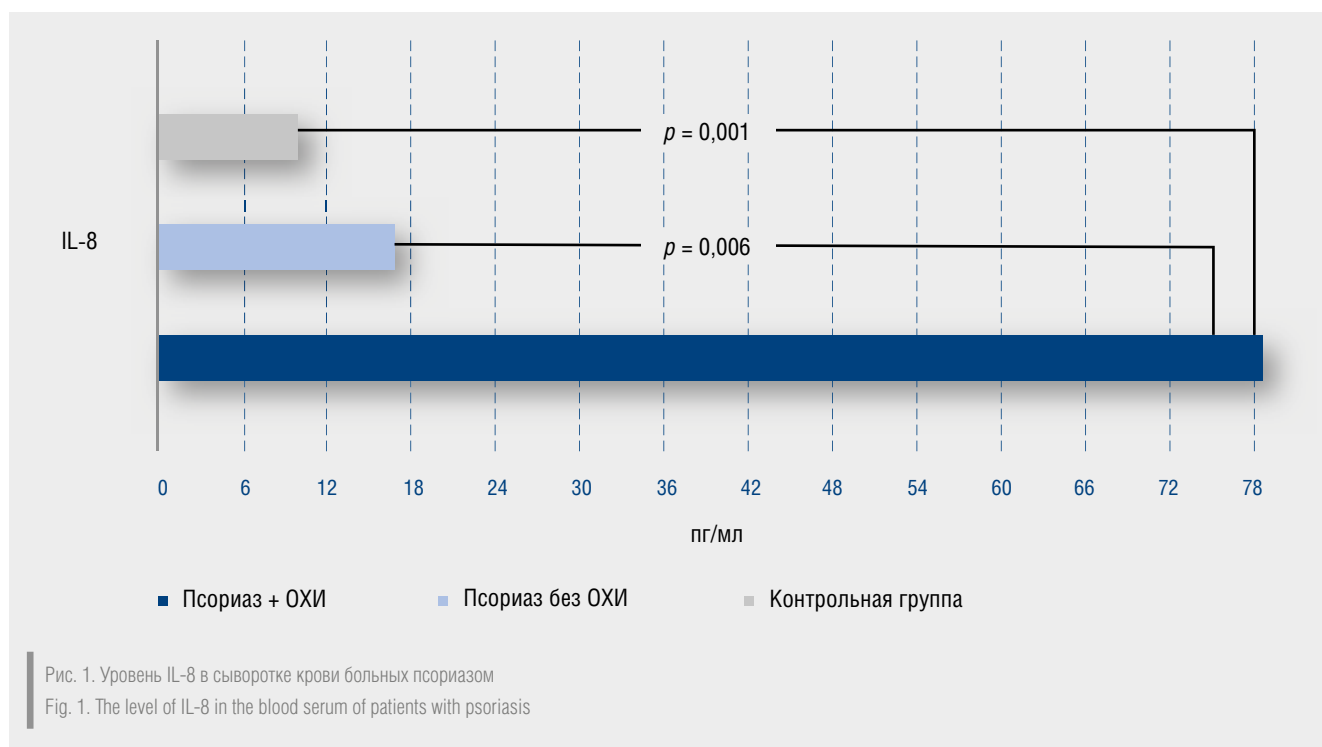
пах проводилось с использованием срединного значения (медианы (Me)) и интерквартильного размаха. Для оценки взаимосвязи между тяжестью течения псориаза (индексом PASI) и уровнем IL-8 в крови рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Влияние радикального лечения очагов инфекции на развитие рецидивов дерматоза оценивалось с помощью вычисления показателя относительного риска. Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft, версия 10.0.

Результаты

По итогам клинического обследования распределение пациентов в соответствии с формами вульгарного псориаза выглядело следующим образом: доля бляшечного псориаза составила 55,8% (29 человек из 52), доля каплевидного псориаза — 44,2% (23 человека из 52). Тяжесть заболевания определялась по показателям индекса PASI: более 20 — тяжелая, 10–20 — средняя и менее 10 — легкая. Тяжелая степень диагностирована у 11,5% больных, средняя степень тяжести у 38,5% и легкая степень тяжести у 50,0% пациентов. Анамнестические данные показали высокую долю пациентов, у которых заболевание развивалось через 1–4 недели после перенесенной ангины (у 18 из 23 больных каплевидным псориазом и у 8 из 29 больных бляшечным псориазом).

Врачами-консультантами, после применения необходимых инструментальных методов обследования, были диагностированы следующие варианты очаговой инфекции: на первом месте по частоте встречаемости — хронический тонзиллит (44,2%), во втором — хронический апикальный периодонтит (15,4%), на третьем — хронический гайморит (1,9%) и хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни (1,9%). В одном случае имелось сочетание одновременно хронического апикального периодонтита и хронического гайморита. В целом превалентность очаговой инфекции составила 61,5% (32/52). Превалентность очагов хронической инфекции в зависимости от тяжести псориаза была следующей: у больных легкой степени тяжести — 53,8% (14/26), средней степени — 75,0% (15/20), тяжелой степени — 50,0% (3/6).

Цитокиновый профиль у больных псориазом в прогрессирующей стадии показал следующие результаты. Уровень IL-8 (срединное значение с интерквартильным размахом) в обследованных группах составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ (1-я и 2-я группы) — 78,5 (17,2; 211,5) пг/мл, больные псориазом без ОХИ (3-я группа) — 16,7 (8,8; 47,3) пг/мл, контрольная группа — 8,9 (6,3; 28,7) пг/мл. При этом повышение уровня IL-8 выше верхнего значения референсного диапазона (0–10 пг/мл) отмечалось у 90,6% больных псориазом с наличием ОХИ и 65,0% — у больных псориазом без ОХИ. Различия оказались статистически значимыми при сравнении объединенной (1-я и 2-я) группы больных псориазом как с 3-й группой, так и с контрольной группой ($p < 0,05$), различий между 3-й группой и практически здоровыми лицами выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 1). Корреляционный анализ, проведенный для оценки наличия связи между данным показателем и тяжестью дерматоза (индексом PASI), показал следующие результаты: между уровнем IL-8 в крови и индексом PASI существует средней силы (умеренная) прямая взаимосвязь ($r_s = 0,48$; $p = 3,6 \times 10^{-4}$; $n = 52$).

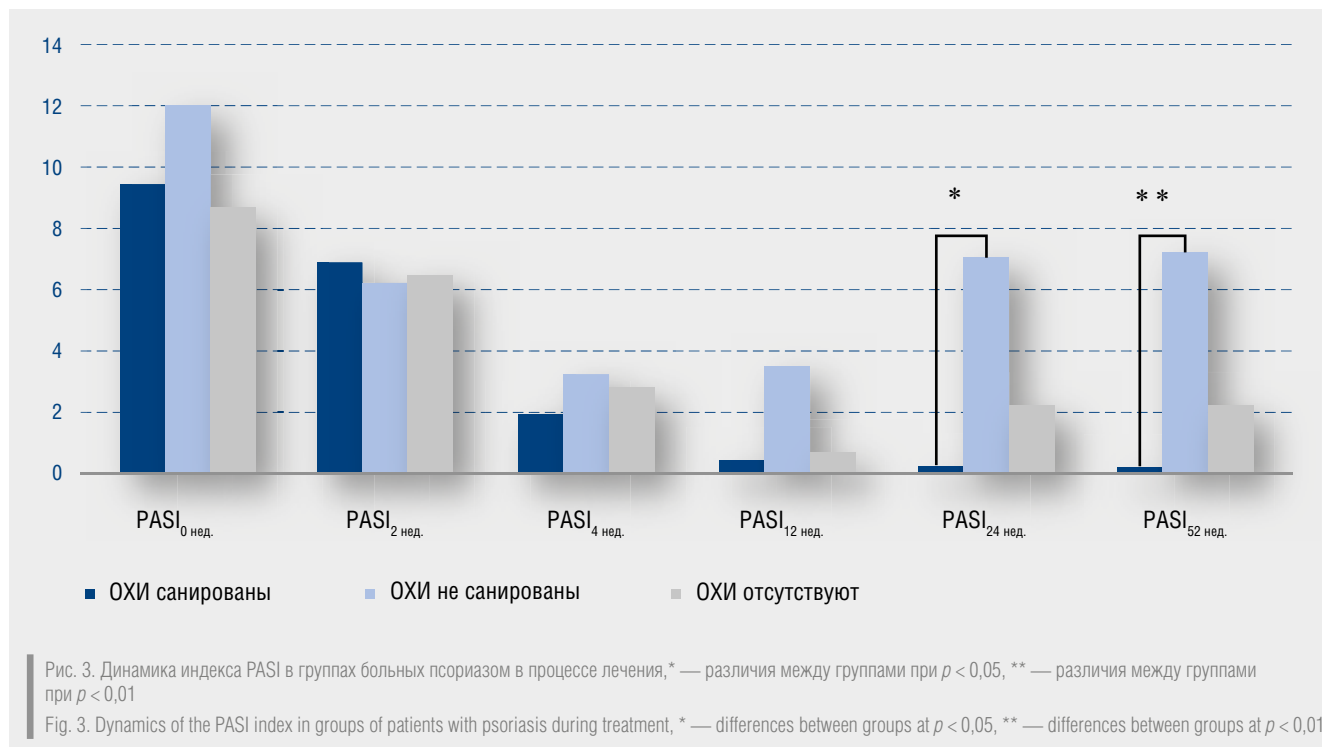
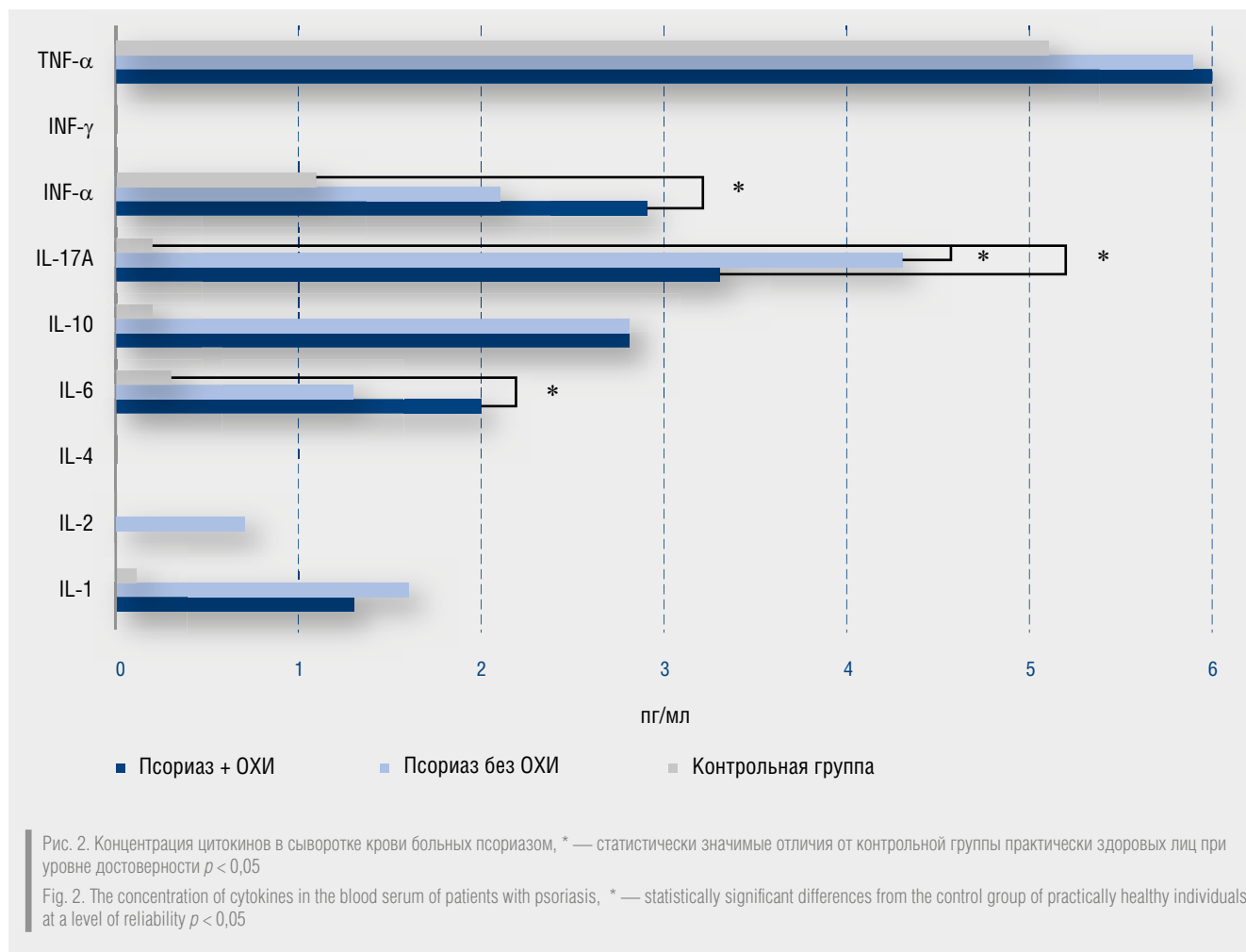


С учетом того, что вклад тонзиллогенных и стома-тогенных очагов инфекции в повышение уровня IL-8 может различаться, мы проанализировали уровень IL-8 отдельно в каждой подгруппе. У больных псориазом с диагностированным ХТ ($n = 23$) уровень IL-8 составил 24,9 (9,8; 120,4) пг/мл, с диагностированным ХАП ($n = 8$) — 36,1 (17,7; 178,8) пг/мл, статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,61$). Уровень IL-17A в обследованных группах составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ (1-я и 2-я группы) — 3,3 (1,6; 5,4) пг/мл, больные псориазом без ОХИ (3-я группа) — 4,3 (2,2; 6,4) пг/мл, контрольная группа — 0,2 (0,0; 4,3) пг/мл. Повышение уровня IL-17A выше верхнего значения референсного диапазона (0–5 пг/мл) отмечалось у 28,1% больных псориазом с наличием ОХИ и у 30,0% больных псориазом без ОХИ. Уровень IL-6 составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ — 2,0 (0,3; 6,9) пг/мл, больные псориазом без ОХИ — 1,3 (0,0; 2,6) пг/мл, контрольная группа — 0,3 (0,0; 0,8) пг/мл. Повышение уровня IL-6 выше верхнего значения референсного диапазона (0–10 пг/мл) отмечалось у 21,9% больных псориазом с наличием ОХИ, в 3-й группе у всех пациентов уровень IL-6 находился в пределах нормы. Уровень INF- α составил: больные псориазом с диагностированными ОХИ — 2,9 (0,9; 4,8) пг/мл, больные псориазом без ОХИ — 2,1 (1,0; 3,8) пг/мл, контрольная группа — 1,1 (0,0; 3,1) пг/мл. Повышение уровня INF- α выше верхнего значения референсного диапазона (0–5 пг/мл) отмечалось у 15,6% больных псориазом с наличием ОХИ, в 3-й группе у всех пациентов уровень INF- α находился в пределах нормы. Статистический анализ показал, что уровень IL-17A, IL-6 и INF- α в группах больных псориазом с наличием ОХИ значимо превышал показатели в контрольной группе ($p < 0,05$). Также значимые различия получены по уровню IL-17A при сравнении группы больных псориазом без ОХИ и практически здоровых лиц ($p < 0,05$) (рис. 2).

Уровни IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, INF- γ , TNF- α (срединные значения) не выходили за пределы референсного диапазона во всех сравниваемых группах. При этом статистически значимых различий между группами больных псориазом и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 2).

После завершения курса лечения и периода наблюдения всеми пациентами, включенными в исследование, было проведено сопоставление групп по тяжести псориаза (по значениям индекса PASI) на этапе скрининга (0-я неделя) с использованием непараметрического метода Краскела — Уоллиса. Результаты показали, что изучаемые группы не отличаются по данному признаку, а значит, получены из одной генеральной совокупности (PASI_{1 группа} — 9,5; PASI_{2 группа} — 12; PASI_{3 группа} — 8,7; $p > 0,05$). Сравнение значений индексов тяжести псориаза через 2 и 4 недели в группе пациентов, которые санировали ОХИ (1-я группа), и не санировавших ОХИ (2-я группа) показало, что статистически значимых различий между группами выявлено не было (PASI_{1 группа} — 6,9; PASI_{2 группа} — 6,2; $p = 0,97$ и PASI_{1 группа} — 1,9; PASI_{2 группа} — 3,2; $p = 0,24$ соответственно). В периоде наблюдения отмечалось дальнейшее снижение медианы значений индекса PASI в 1-й группе (PASI_{12 неделя} — 0,4; PASI_{24 неделя} — 0,2; PASI_{52 неделя} — 0,1), в то время как во 2-й группе наблюдалась обратная динамика, а именно рост значений индекса (PASI_{12 неделя} — 3,5; PASI_{24 неделя} — 7,0; PASI_{52 неделя} — 7,2). Статистически значимые различия были получены на 24-й и 52-й неделях ($p = 0,02$ и $p = 0,002$ соответственно). На 12-й неделе различий между группами выявлено не было ($p = 0,1$) (рис. 3).

Более высокие значения индекса PASI во 2-й группе в периоде наблюдения обусловлены частыми рецидивами и более короткими периодами ремиссии у пациентов, не санировавших ОХИ. Так, длительность ремиссии в 1-й группе составила 11,0 (10,5; 11,0) месяцев,



во 2-й группе 8,0 (6,5; 9,5) месяцев ($p < 0,001$); число рецидивов в 1-й группе — 0 (0,0; 0,5), во 2-й — 2,0 (0,5; 2,0) ($p < 0,001$).

В группе больных псориазом с изначально отсутствовавшими очагами хронической инфекции (3-я группа) до 12-й недели наблюдалась аналогичная динамика в сравнении с 1-й группой, а именно постепенное снижение индекса тяжести дерматоза ($PASI_{2 \text{ неделя}} = 6,5$; $PASI_{4 \text{ неделя}} = 2,8$; $PASI_{12 \text{ неделя}} = 0,6$), однако на неделе 24 зафиксировано повышение $PASI$ до 2,2 и незначительное снижение к 52-й неделе до 2,15. Статистически значимых различий между 1-й и 3-й группами в данных контрольных точках не получено ($p > 0,05$). Тем не менее более высокие значения индекса $PASI$ в 3-й группе можно объяснить продолжающимся действием других провоцирующих факторов (психологический стресс, хроническая травматизация), в то время как в 1-й группе основной триггерный фактор был устранен. Возможно, в сравниваемых группах имеются генетические различия, предопределяющие различный характер протекания иммунопатологических реакций, но этот вопрос требует отдельного изучения.

Другим важным критерием, по которому можно оценить влияние ОХИ на течение псориаза, является возникновение/отсутствие рецидивов после проведенного курса лечения в течение года. В 1-й группе (радикально пролеченных по поводу ОХИ) рецидивы дерматоза зафиксированы у 5 человек из 16 (31,3%), во 2-й (не санировавших выявленные ОХИ) обострения псориаза наблюдались у 12 человек из 16 (75,0%) (таблица).

Расчет относительного риска развития рецидива в случае отсутствия радикального лечения по поводу ОХИ показал значение, равное 2,4 (при 95% ДИ от 1,1 до 5,2). Полученный результат является статистически значимым, так как 1 не попадает в доверительный интервал. В связи с этим можно сделать вывод о том, что очаговая инфекция является важным фактором риска развития обострений псориаза.

Обсуждение

Полученные нами результаты в пилотном исследовании, а именно более высокая превалентность хронического тонзиллита у больных псориазом в сравнении с общей популяцией и значительная удельная доля хронического апикального периодонтита, позволили инициировать проведение развернутого исследования по изучению влияния очагов хронической инфекции на течение дерматоза. Была проведена оценка цитокинового профиля у больных псориазом в прогрессирующую стадию заболевания, а также проанализирова-

но изменение тяжести дерматоза, частоты рецидивов и продолжительности ремиссии в случае санации очаговой инфекции.

Цитокиновый профиль как больных псориазом, так и практически здоровых лиц показал, что концентрация многих интерлейкинов, а именно IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 и INF- γ , или не превышала нижнего предела чувствительности выбранного метода, или не выходила за границы референсного диапазона. Уровни INF- α и IL-6 у больных псориазом с ОХИ значимо отличались от контрольной группы, при этом различий с группой больных псориазом без ОХИ выявлено не было. В данном случае желательнее включение большего количества наблюдений с целью повышения статистической мощности исследования и формулирования окончательных выводов. Концентрация TNF- α не отличалась как между группами больных псориазом, так и в сравнении со здоровыми лицами. Уровень IL-17 был значимо повышен в сравнении со здоровыми лицами приблизительно у трети больных псориазом как в группе с наличием ОХИ, так и без ОХИ. Учитывая ключевую роль IL-17 в развитии псориазических поражений, можно предположить, что источником повышения IL-17 в крови была именно кожа.

Срединное значение концентрации IL-8 в группе больных псориазом с диагностированными ОХИ составило 78,5 пг/мл, что превышает верхний уровень референсного диапазона более чем в 7 раз. Важным моментом является отсутствие различий по уровню IL-8 между третьей и контрольной группами. В то же время различия между группой больных псориазом с наличием ОХИ и вышеуказанными группами оказались значимыми. Таким образом, повышение концентрации IL-8 в крови больных псориазом было связано именно с наличием ОХИ в организме, что в совокупности с наличием умеренной положительной корреляции между уровнем IL-8 и индексом $PASI$ позволяет констатировать участие ОХИ в патогенезе псориаза. При этом отсутствие статистически значимых различий уровня IL-8 в крови у пациентов с тонзиллогенными и со стоматогенными очагами инфекции свидетельствует о равнозначном вкладе данных очагов инфекции в повышение уровня IL-8 в крови.

IL-8 — мощный ангиогенный, провоспалительный фактор, который также является хемоаттрактантом для лейкоцитов и индуцирует экспрессию молекул клеточной адгезии. Он отличается от всех других цитокинов своей способностью специфически активировать нейтрофилы, вызывая временное повышение уровня цитозольного кальция и высвобождение ферментов из гранул [19]. Есть данные о выработке лейкоцитами

Таблица. Таблица сопряженности для расчета относительного риска развития рецидивов псориаза в случае отсутствия радикального лечения очаговой инфекции в течение года

Table. Table of contingencies for calculating the relative risk of developing recurrence of psoriasis in the absence of radical treatment of focal infection during the year

Санация ОХИ	Результат	
	развитие рецидива	отсутствие рецидива
Не выполнена (2-я группа)	12	4
Выполнена (1-я группа)	5	11

IL-8 в ответ на действие бактериальных токсинов [20]. В связи с этим как раз в ОХИ могут создаваться подходящие условия для продукции данного цитокина, так как воспалительный процесс здесь поддерживается именно патогенными микроорганизмами.

Результаты лечения больных псориазом свидетельствуют о важности радикального лечения диагностированных ОХИ, что приводит к уменьшению тяжести псориаза. Напротив, несвоевременная диагностика и санация очаговой инфекции повышают риск развития обострений заболевания в 2,4 раза. При этом согласно критериям включения/невключения в исследование не попали больные с другими сопутствующими иммуноопосредованными заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, страдающие хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации. Такой отбор закономерно привел к включению в основном больных с легкой и средне-тяжелой формой (88,5%), а также к большой удельной

доле каплевидного псориаза (44,2%). У тяжелых больных, по всей видимости, дополнительную важную роль играют другие коморбидные состояния (хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, метаболический синдром, сахарный диабет, нарушения функции печени и др.), что требует расширения диагностического поиска и проведения дополнительных лечебных мероприятий.

Заключение

В результате работы получены данные, свидетельствующие о роли IL-8 и очагов хронической инфекции, с наличием которых ассоциирована его повышенная продукция, в ухудшении течения псориаза с частым развитием рецидивов. Важными профилактическими мероприятиями, приводящими к уменьшению количества рецидивов псориаза, являются своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции. ■

Литература/References

1. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314–320. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
2. Grozdev I, Kast D, Cao L, et al. Physical and mental impact of psoriasis severity as measured by the compact Short Form-12 Health Survey (SF-12) quality of life tool. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1111–1116. doi: 10.1038/jid.2011.427
3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
4. Khalid U, Hansen PR, Gislasen GH, et al. Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2402–2407. doi: 10.2337/dc12-2330
5. Ungprasert P, Sanguankee A, Upala S, Suksaranjit P. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2014;107(10):793–797. doi: 10.1093/qjmed/hcu073
6. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1345–1350. doi: 10.1111/bjd.12002
7. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015
8. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633–639. doi: 10.1159/000455840
9. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;21;370(9583):263–271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
10. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–255. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
11. Lee EB, Wu KK, Lee MP, et al. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis.* 2018 Nov;102(5S):18–20.
12. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347
13. Gudjonsson JE, Thorarinnsson AM, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):530–534. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05552.x
14. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, et al. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo.* 2007;59 Suppl 1:28–39. doi: 10.4081/reumatismo.2007.1s.28
15. Yarwood JM, Leung DY, Schlievert PM. Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis, and Kawasaki syndrome. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;1;192(1):1–7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09350.x
16. Патрушев А.В., Самцов А.В., Иванов А.М. и др. Распространенность очагов хронической инфекции у больных дерматозами. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018; 94(3): 30–38. [Patrushev AV, Samtsov AV, Ivanov AM, et al. Prevalence of foci of chronic infection in patients with dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018;94(3):30–38 (In Russ.)]
17. Allen HB, Jadeja S, Allawh RM, Goyal K. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(3):79–82. doi: 10.1177/014556131809700322
18. Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, et al. Detection of group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr.* 2012; 9;12:3. doi: 10.1186/1471-2431-12-3
19. Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *Int J Inflamm.* 2011;2011:908468. doi: 10.4061/2011/908468
20. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol.* 1989;44:153–205. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60642-2

Участие авторов: сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание статьи — А.В. Патрушев; разработка концепции и дизайна — А.В. Сухарев; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — А.В. Сухарев, А.В. Самцов; окончательное утверждение на представление рукописи — А.В. Самцов.

Authors' participation: analysis and interpretation of data, writing an article — Alexander V. Patrushev; concept and design development — Alexey V. Soukharev; substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content — Alexey V. Soukharev, Alexey V. Samtsov; Final approval for the submission of the manuscript — Alexey V. Samtsov.

Информация об авторах

***Александр Владимирович Патрушев** — к.м.н.; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrarySPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6449-2900>; eLibrary SPIN: 6990-7730; e-mail: asoukharev@mail.ru

Information about the authors

***Alexander V. Patrushev** — MD; Cand. Sci. (Med.); address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6989-9363>; eLibrary SPIN: 1367-5580; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Alexey V. Samtsov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>; eLibrarySPIN: 2287-5062; e-mail: avsamstov@mail.ru

Alexey V. Soukharev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6449-2900>; eLibrary SPIN: 6990-7730; e-mail: asoukharev@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 22.12.2020

Принята к публикации: 05.03.2021

Дата публикации: 15.04.2021

Submitted: 22.12.2020

Accepted: 05.03.2021

Published: 15.04.2021