

# Роль бактериальной инфекции в патогенезе псориаза

Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России  
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

В обзоре приведены результаты многочисленных исследований, свидетельствующих об участии бактериальных агентов в качестве триггерных факторов в манифестации псориатического процесса. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы участия бактериальных суперантигенов в инициации каскада иммунологических реакций, приводящих к гиперпролиферации кератиноцитов. Рассмотрена целесообразность включения в комплексную терапию различных форм заболевания антибактериальных агентов.

Ключевые слова: **псориаз, роль бактериальной инфекции в патогенезе, антибактериальная терапия.**

Контактная информация: s\_utz@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 29—35.

# The role of bacterial infection in the pathogenesis of psoriasis

N.A. Slesarenko, S.R. Utz

Saratov State Medical University named after V.I. Rasumovsky  
B. Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russia

The article presents the results of numerous studies confirming the involvement of bacterial agents in the psoriatic process manifestation as triggering factors. The article discusses potential pathogenic mechanisms of the participation of bacterial superantigens in the initiation of a cascade of immunological reactions resulting in the hyperproliferation of keratinocytes. The expediency of using antibacterial agents as a part of a complex therapy of different forms of the disease is discussed.

Key words: **psoriasis, role of bacterial infection in the pathogenesis, antibacterial therapy.**

Corresponding author: s\_utz@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 29—35.

■ Псориаз — мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание, основными морфологическими признаками которого являются гиперпролиферация кератиноцитов, сочетающаяся с их неполной дифференцировкой и сопровождающаяся снижением апоптоза и иммунным воспалением по Th1/Th17 типу [1, 2]. Предрасположенность к псориазу генетически детерминирована [3, 4]. Более 2/3 пациентов страдают псориазом I типа (положительный семейный анамнез, начало заболевания до 20—30 лет, наличие антигенов гистосовместимости HLA типов Gw6, B13, Bw57 и DR7) [3, 4]. В качестве провоцирующих (триггерных) факторов активно обсуждается роль локальных (стимулирующих пролиферацию кератиноцитов) воздействий и активация олигоклональных Т-лимфоцитов [5—7].

Ряд исследователей сходится во мнении, что нарушения целостности эпидермального барьера (в широком смысле) вполне достаточно для инициации псориазических высыпаний [8]. В связи с этим дерматологи со стажем не могут не помнить, как еще в 80-е годы прошлого века наша польская коллега Стефания Яблонска высказывала гипотезу, согласно которой при псориазе возникает «рана эпидермиса», а сам патологический процесс в коже является вариантом «неуправляемой регенерации» [9]. В настоящее время экспериментально показана роль трансглутаминаз (ферментов, отвечающих за образование ковалентных связей между нерастворимыми белками рогового конверта и липидами мембран) в защите эпидермиса от повреждающих факторов. Введение ингибиторов этих ферментов приводит к гиперплазии эпидермиса и паракератозу [10].

В ответ на травму и воздействие иных стимулов (триггеров) экзо- и эндогенного характера кератиноциты начинают продуцировать антимикробные пептиды ( $\beta$ -дефенсины, кателицидин и его активатор калликреин-5), на их поверхности появляются молекулы адгезии, интегрин к цитокинам (интерлейкины — ИЛ, фактор некроза опухолей- $\alpha$  — ФНО- $\alpha$ , колониестимулирующие факторы, хемокины и интерфероны — ИФН), усиливается выработка активных форм кислорода и оксида азота. Все это приводит к патоморфологическим изменениям в коже.

Изоморфная реакция (феномен Кебнера), возникающая у больных псориазом на месте механической травмы, является наглядным примером того, что нарушение процессов пролиферации кератиноцитов в ряде случаев может быть прямым следствием потери целостности эпидермиса. Иммунный надзор в коже осуществляется при помощи синергетического взаимодействия факторов врожденного (кератиноциты, клетки Лангерганса, дендритные клетки, тканевые базофилы, макрофаги и нейтрофильные лейкоциты, тучные клетки и натуральные киллеры) и приобретенного (адаптивного — Т- и В-лимфоциты) иммунитета. Клеточные элементы врожденного иммунитета, выделяя антимикробные и хемоаттрактантные белки,

цитокины, осуществляют первую линию защиты. Как правило, защитные свойства врожденной системы иммунитета реализуются через острую воспалительную реакцию, сопряженную с активацией в месте повреждения сосудистого эндотелия и клеток-фагоцитов, и сопровождаются выбросом воспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ . Важнейшими компонентами врожденного иммунитета являются толл-рецепторы (TLRs). Каждый TLRs связывает патогенассоциированные молекулярные компоненты (PAMPs), выступающие в качестве молекулярных маркеров потенциальных возбудителей [5, 11].

Значимую роль в развитии дерматозов играют нарушения синергизма клеток, относящихся к составным врожденного и приобретенного иммунитета, часто генетически обусловленные. Доказано, что псориаз может провоцироваться и поддерживаться продуцируемыми в результате иммунного ответа по Th1/Th17 типу цитокинами (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, -17 и -23). В манифестации псориаза значительную роль играет нарушение соотношения ИЛ-12/ИЛ-23, а также активация антигенпредставляющих клеток (АПК). Хотя ИЛ-12 и относится к провоспалительным цитокинам, снижение его концентрации, напротив, способно угнетать противовоспалительные цитокины [11—13]. Такой тип иммунного ответа развивается при стимуляции инфекционными, в частности бактериальными, антигенами. Первые проявления псориаза I типа у 90% больных появляются вслед за манифестацией стрептококковой инфекции [4, 14]. Выдвигается даже гипотеза, что существует эволюционный синергизм между этим дерматозом и стрептококковыми заболеваниями. J. McFadden и соавт. [15] изучили географические различия в заболеваемости псориазом и выявили, что распространенность псориаза в разных странах тесно коррелирует с исторической смертностью от эпидемий таких стрептококковых инфекций, как скарлатина и рожа, и предположили, что изменение генотипа в ответ на стрептококковую инфекцию приводит к снижению смертности от этих инфекций и обуславливает предрасположенность к псориазу. Например, наиболее высокая распространенность псориаза наблюдается в Северной Европе [15], там же исторически наблюдались высокая заболеваемость и смертность от скарлатины. Выраженная гиперреактивность иммунной системы у жителей городов обусловлена необходимостью бороться с инфекцией, что приводит к изменениям множества генов, ответственных за развитие псориаза.

Несмотря на то, что при псориазе не выявлены антитела к каким-либо собственным компонентам кожи, нередко заболевание рассматривается в качестве обладающего признаками аутоиммунного процесса. И хотя возникновение аутоиммунных процессов является результатом воздействия многих факторов, включая генетический фон, нарушения в иммунной системе,

определенные условия окружающей среды, связь между этими заболеваниями и возбудителями инфекций исследуется на протяжении многих лет. К основным механизмам аутоиммунной стимуляции относятся:

- молекулярная мимикрия (*molecular mimicry*) — (максимальное сходство между различными участками возбудителя инфекции и тканями организма приводит к ошибке со стороны иммунной системы и, как следствие этого, к реакции против компонентов собственного организма). Так, протеины клеточной стенки стрептококков, липополисахариды кишечной палочки сходны с некоторыми тканями организма, установлена связь между клебсиеллой (или ее белками) и антигенами HLA-B27;
- изменение «в самом себе» (*altered self*) — стимуляция структурных изменений в собственных антигенах в результате воспалительной реакции в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию. Эти структурные изменения самого антигена вызывают выработку антител к структурным компонентам самого организма;
- поликлональная активация (*polyclonal activation*) инфицирующими компонентами может привести к неконтролируемой выработке антител, включая антитела к собственным тканям;
- чрезмерная активность антигенов, относящихся к HLA II класса, вызывает ошибочную презентацию собственного антигена Т-клеткам, реагирующим против собственных компонентов в результате инфекции [16].

Обзор и анализ исследований влияния бактериальной инфекции на инициацию иммунного ответа по Th1-типу позволили некоторым авторам представить псориаз как аутоиммунное заболевание, вызванное молекулярной мимикрией [17, 18]. Некоторые исследователи предполагают, что Т-клетки CD8 при псориазе реагируют прежде всего на антигенную детерминанту М-белка (основной поверхностный антиген β-стрептококков группы А), идентичную кератину 17, в то время как Т-клетки CD4 дермы распознают детерминанты стрептококковых пептидогликанов, выступающих в роли адьювантов [19, 20]. Также известно, что аминокислотная последовательность М-протеина проявляет значительную степень гомологии с кератином K16 и K17 эпидермиса. В здоровой коже базальные кератиноциты в основном экспрессируют кератин K5 и K14, а супрабазальные — K1 и K10, тогда как в коже при псориазе образуются кератины K6, K16 и K17 [21, 22]. Примечательно, что в исследованиях *in vitro* экспрессия кератинов, ассоциированных с псориазом, возрастает при добавлении провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и IFN-γ [23].

Наличием молекулярной мимикрии объясняется предположение, что пусковым моментом в манифестации псориаза может явиться перекрестный иммунный ответ на стрептококковую инфекцию. Продемон-

стрировано наличие перекрестной реакции лимфоцитов в периферической крови у больных псориазом на антигены стрептококков и кератин кожи, причем более выраженная реакция наблюдается у HLA-позитивных пациентов (HLA-DR B1 04, 07) [24]. Большим со II типом псориаза, не связанным с системой HLA, вероятно, требуется большая антигенная стимуляция для развития перекрестно-реактивной аутоиммунной реакции [25]. В ряде экспериментальных работ показано, что субпопуляция активированных CD4+ Т-лимфоцитов, выделенных из кожи в области псориазических высыпаний, реагирует на экстракт клеточной оболочки стрептококка группы А, содержащий комплекс антигенов, и на изолированный М-протеин усилением пролиферации и продукции ИФН [18, 21]. Кроме того, обнаружены общие с эпидермальными антигенные детерминанты для полисахарида не только β-стрептококка, но и стафилококка [26, 27]. М-протеин клеточной стенки β-гемолитического стрептококка способен проявлять функции суперантигена. В этом заключается одна из опасностей персистенции в организме бактериальной флоры, так как именно суперантигены вызывают тяжелые гиперергические дерматологические синдромы, к которым относятся и экссудативные, пустулезные, эритродермические формы псориаза [28—30].

Суперантигены способны вызывать поликлональную активацию иммунной системы, так как они в состоянии активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов независимо от антигенной специфичности этих клеток. Известно, что при классическом варианте антигенного распознавания Т-хелпер активируется под влиянием взаимодействия Т-клеточного антигенраспознающего рецептора и пептида, который презентуется АПК в ассоциации с молекулой HLA класса II. При этом только один или несколько Т-лимфоцитов-хелперов могут быть активированы. Активация Т-лимфоцитов-хелперов под влиянием суперантигенов происходит по-другому. В этом случае суперантиген не поглощается АПК и не подвергается обычному перевариванию (процессингу) с образованием пептида. Суперантиген как бы обходит этот этап специфического распознавания и неспецифически связывается с переменной частью β-цепи Т-клеточного распознающего рецептора вне его антигенспецифической зоны. Происходит своеобразное перекрестное связывание молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующей клетки с Т-клеточным распознающим рецептором. При таком механизме активации Т-лимфоцитов возможно одновременное участие большого их количества. Суперантиген способен стимулировать в  $10^3$ — $10^4$  раз больше лимфоцитов, чем простой антиген [21, 28, 29]. Рассматриваются три возможных механизма участия суперантигенов в развитии аутоиммунных нарушений, в том числе и псориаза. Доказано, что суперантигены

могут непосредственно активировать аутореактивные Т-лимфоциты, которые затем мигрируют в соответствующие ткани и вызывают аутоиммунные нарушения, продуцируя цитокины и/или реализуя свою киллинговую функцию. Кроме того, продуцируя цитокины, Т-лимфоциты способствуют развитию воспаления в коже. Суперантигены также могут активировать АПК, например макрофаги. Это приводит к высвобождению из них цитокинов, супероксидных анионов и других медиаторов воспаления. Кроме того, суперантигены могут индуцировать экспрессию кожного лимфоцитарного антигена на Т-лимфоцитах, облегчая их миграцию из кровяного русла в кожу [21, 30]. Недавно было показано развитие псориазоподобных высыпаний у иммунодефицитных мышей после пересадки кожи больных псориазом и введения лейкоцитов, обработанных суперантигенами [21, 25].

Таким образом, персистенция бактериальной флоры в организме может не только инициировать иммунное воспаление при псориазе, но и поддерживать его. Бактериальные токсины, ингибируя апоптоз клеток воспалительного инфильтрата, способствуют хронизации воспаления.

Наличие связи между стрептококковой инфекцией ЛОР-органов и псориазом было продемонстрировано во многих исследованиях. Так, началу каплевидного псориаза в 56—97% случаев предшествует стрептококковая инфекция [31]. Опубликованы данные о том, что под влиянием этой инфекции каплевидный псориаз может приобретать хронически рецидивирующий характер течения [31—33]. Годовой мониторинг течения псориаза у 208 пациентов и 116 лиц контрольной группы выявил, что 29,5% пациентов с псориазом перенесли ангину (2,6% — в контрольной группе). Также авторы обнаружили десятикратное увеличение обсемененности глотки  $\beta$ -гемолитическим стрептококком групп А, С и G по сравнению с контролем [34].

Ряд исследователей высказывают предположение, что в миндалинах в ответ на стрептококковую инфекцию аккумулируются Т-лимфоциты, перекрестно реагирующие с антигенами стрептококков и кератином кератиноцитов. Эти лимфоциты мигрируют в кожу, где вызывают воспалительную реакцию, которая инициирует развитие псориаза. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что у некоторых пациентов выделены сходные олигоклональные Т-клетки как из миндалин, так и из псориазических бляшек. Кроме того, у данных больных после тонзиллэктомии зачастую наступала ремиссия псориаза [35].

Небные миндалины являются неотъемлемой частью единой системы иммуногенеза человека, обеспечивают иммунокомпетентными клетками слизистые оболочки, выполняют защитно-барьерную и регуляторную функции, участвуют в иммунном надзоре и обеспечении резистентности к инфекциям, формировании как системного, так и местного иммунитета.

Патология миндалин может играть решающую роль в инициации и последующей регуляции Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа при псориазе [36].

При развитии хронического тонзиллита небные миндалины становятся резервуаром для патогенных микроорганизмов и местом перманентной сенсибилизации организма. Ведущую роль в патогенезе хронического тонзиллита играют антигены  $\beta$ -гемолитического стрептококка и *Str. piogenus* [32]. Факторами патогенности данных микроорганизмов являются: специфические токсины (стрептолизины О и S и пирогенный экзотоксин), которые лизируют ткань и циркулирующие клетки (включая лейкоциты); специфические ферменты (такие как гиалуронидаза и стрептокиназа), способствующие распространению инфекции; поверхностные компоненты стрептококковой клеточной стенки (М-протеин и гиалуроновая кислота) [17, 34]. Стрептококки легко проникают внутрь клеток с помощью фибронектинсвязывающего белка и М-протеина и там персистируют, образуя резервуар для антигенов, инициирующих возникновение или обострение псориаза [28, 34]. Внутриклеточное обитание стрептококков обеспечивает им защиту от иммунных комплексов и антибиотиков. Очаги скопления патогенных бактерий найдены в 86% удаленных миндалин, несмотря на предшествующее лечение антибиотиками и отсутствие признаков активной инфекции [34—36].

Антигенный стимул может поступать также в результате непосредственной колонизации бактериальной микрофлорой псориазических очагов [23].

Помимо миндалин еще одним возможным плацдармом для агрессии со стороны микрофлоры является желудочно-кишечный тракт. Вопрос о взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и псориаза, обсуждаемый еще со времен Гиппократов, вновь оказался в центре дискуссии [37, 38]. Концепция аутоинтоксикации, согласно которой ведущим фактором патогенеза псориаза является повышенная проницаемость кишечной стенки (генетически обусловленная или приобретенная), завоевывает все больше сторонников. Приверженцы «кишечной» теории рассматривают псориаз как результат первичной аутоинтоксикации, вызванной увеличенной проницаемостью кишечника для BSP-антигенов. Численность BS-колоний в толстом и тонком кишечнике возрастает, в результате чего происходит накопление BSP-антигенов в крови и коже [39, 40].

Интегративную модель псориаза, объясняющую развитие дерматоза просачиванием в кровь кишечных токсинов, следует рассматривать в аспекте общей эндотоксической теории патологии человека и обозначать научными терминами «системная эндотоксинемия» и «эндотоксиновая агрессия». Бактериальные эндотоксины являются структурным компонентом внешней мембраны практически всех грамотрицательных бактерий и по химической структуре представляют собой липополисахаридный комплекс, поэтому в литературе применяют

ся два термина — «эндотоксин» и «липополисахарид». Источниками поступления эндотоксина в гемоциркуляцию могут быть сапрофитные и патогенные (аэробные и анаэробные) грамотрицательные микроорганизмы, обитающие в кишечнике. Теоретически все органы, которые имеют слизистые оболочки, способны выделять эндотоксин, кроме того, такой способностью обладает, по-видимому, и кожа. В настоящее время кишечный эндотоксин рассматривают как облигатный фактор иммунного гомеостаза. Избыточная концентрация бактериальных липополисахаридов грамотрицательной кишечной микрофлоры, сопровождающаяся недостаточностью антиэндотоксинового иммунитета, может вызывать тяжелые воспалительные реакции [40].

В отношении псориаза можно предположить, что нарушение антиэндотоксинового иммунитета предопределено генетически.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что длительное существование хронического воспаления в коже приводит к нарастанию эндотоксикационных процессов в организме и снижению функциональной активности органов детоксикации [39, 40]. Существует теория так называемого хоминг-эффекта, следуя которой клетками-мишенями в результате аутоиммунного воспаления становятся все сходные клетки организма, в нашем случае кератиноциты кожи и эпителиоциты кишечника [29].

Появились сообщения [41] об обнаружении ДНК-фрагментов некоторых бактерий в крови больных псориазом, несмотря на то, что результаты культуральных исследований были отрицательны. В исследовании были включены больные псориазом, у которых дерматоз контролировался исключительно наружными средствами или был в стадии ремиссии ( $n = 54$ ). Контрольную группу представляли лица соответствующего возраста и пола, не страдающие этим дерматозом ( $n = 427$ ). Критериями исключения были: лечение глюкокортикостероидами, метотрексатом, циклоспином, биологическими препаратами в последние 3 мес., прием антибиотиков в последние 2 нед. и сопутствующий цирроз печени, заболевания кишечника и признаки бактериальной инфекции. Бактериальные ДНК в крови были обнаружены у 16 (29,6%) больных псориазом. В контрольной группе их не было ни у одного из 427 обследованных. Уровень определяемых медиаторов воспаления (ИФН- $\gamma$ , ФНО, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12) у больных псориазом был высоким (соответственно в 3,4, 3,2 и в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе). У 16 больных псориазом с выявленной бактериальной ДНК в крови идентификация видов микроорганизмов соответствовала *Escherichia coli* (у 9 больных), *Klebsiella pneumoniae* (у 2), *Enterococcus faecalis* (у 2), *Proteus mirabilis* (у 1), *Streptococcus pyogenes* (у 1), *Shigella fresneli* (у 1). Это были больные с активным псориазом (стадия прогрессирования), наличием бляшек или диффузных очагов, агрессив-

ным течением дерматоза, заболевшие, как правило, в молодом возрасте. Цитокиновый профиль в крови этих пациентов был значительно выше, чем в группе 27 больных псориазом без выявленной бактериальной ДНК. Анализируя полученные данные, авторы делают вывод, что источником обнаруживаемой в крови больных псориазом бактериальной ДНК является кишечная флора. В результате нарушения проницаемости стенки кишечника фрагменты (антигенные или геномные) бактерий поступают в кровь и играют несомненную роль в инициации или обострении псориаза.

Многочисленные сообщения об успешном применении при псориазе антибиотиков, эу- и пробиотиков, энтеросорбентов, тонзиллэктомии, дезинтоксикационной терапии (включая гепатопротекторы) свидетельствуют о роли инфекционного стимула в развитии иммунного воспаления при псориазе и необходимости учитывать это звено патогенеза.

Антибиотики помимо антибактериального действия осуществляют регуляцию продукции цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1), подавляют активность оксида азота, изменяют метаболизм арахидоновой кислоты, ингибируют провоспалительную активность фосфолипазы А2, осуществляют супрессию синтеза активных форм кислорода нейтрофилами, оказывают влияние на функцию матриксных металлопротеиназ — MMP: коллагеназы (MMP-8, -13), желатиназы (MMP-2, -9), эластазы (MMP-12p); тормозят активность триптического фермента рогового слоя (SCTE) [42—45].

Е. Rosenberg и соавт. [46] провели лечение рифампицином в сочетании с пенициллином или эритромицином 9 пациентов с псориазом и выявили исчезновение высыпаний у 5 и значительное улучшение состояния кожного поражения у 4 больных. В ходе дальнейших исследований эти же авторы [47] использовали антибиотики для лечения 126 больных и обнаружили, что у 50% пациентов наблюдалось полное разрешение кожного процесса, у 30% выявлено значительное улучшение и только у 20% эффект от терапии отсутствовал. Данные результаты вполне сопоставимы с результатами других видов лечения, таких как цитостатическая терапия, фототерапия, лечение системными ретиноидами, имеющими значительное число тяжелых побочных эффектов и осложнений [34].

Терапия псориаза у детей с небольшим сроком от начала заболевания, пациентов с каплевидным псориазом, экссудативными формами, псориазической эритродермией и себорейным псориазом может и должна начинаться с курса антибиотикотерапии [34, 48—50]. Отсутствие эффекта у пациентов, лечившихся пенициллином и эритромицином, авторы объясняют тем, что стрептококки являются факультативными внутриклеточными бактериями, и предлагают назначать рифампицин, клиндамицин или доксициклин. Эти препараты более эффективны и дают более ощутимый клинический результат при псориазе [42].



Результаты первого контролируемого исследования, посвященного влиянию тонзиллэктомии и антибиотикотерапии на течение псориаза опубликованы еще в 1967 г. [51]. Тонзиллэктомия была выполнена 56 больным псориазом. После оперативного лечения улучшение состояния кожи наблюдалось у 34 (61%) пациентов и у 22 (39%) больных изменений не было. В контрольной группе пациентов, которым не проводилась тонзиллэктомия, из 36 человек у 8 (22%) наблюдалось улучшение и у 28 (78%) изменений на коже не было. Однако авторы не уточняют, были ли сопоставимы группы больных по возрасту, полу и тяжести заболевания.

В 1996 г. S. Hone и соавт. [52] наблюдали 13 пациентов с псориазом, которым проводилась тонзиллэктомия. Средний возраст больных составил 17 лет. У 6 пациентов был каплевидный псориаз и у 7 хронический бляшечный. После удаления миндалин выздоровление наблюдалось у 7 пациентов, значительное улучшение — у 3 и у 3 больных положительной динамики не было. Лучшие результаты получены у больных каплевидным псориазом. Так, из 6 пациентов у 5 регистрировалось полное исчезновение псориазных высыпаний, у 1 больного наблюдалось значительное улучшение. Однако авторы не учитывали возможность спонтанной ремиссии каплевидного псориаза.

A. Ozawa и соавт. [54] провели ретроспективное многоцентровое исследование, основанное на анкетировании 385 пациентов с генерализованным пустулезным псориазом. Они сообщили, что тонзиллэктомия была эффективной лишь в 16,7% случаев.

R. Thorleifsdottir и соавт. [56] опубликовали результаты проспективного исследования, прошедшего

в течение 2 лет, с участием 29 пациентов с хроническим псориазом, которые отмечали ухудшение состояния кожи после появления болей в горле. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — 15 человек, которым была выполнена тонзиллэктомия, и 2-я (группа контроля) — 14 человек. Помимо клинической картины авторы оценивали Т-клеточный ответ на короткие пептиды, полученные из эпидермальных кератиноцитов, и М-белок стрептококка. Из пациентов 1-й группы значительное улучшение или выздоровление наблюдалось у 13 (86%) больных. Выявлена выраженная корреляция между степенью клинического улучшения и снижением активированных Т-лимфоцитов. В контрольной группе не наблюдалось соответствующих клинических и иммунологических изменений.

S. Sigurdardottir и соавт. [35] считают оправданным проведение тонзиллэктомии пациентам с ранним началом псориаза, каплевидным псориазом, резистентным к стандартной терапии, у которых ухудшение состояния кожи связано с обострениями хронического тонзиллита. У данной категории больных после оперативного вмешательства может наступить длительная ремиссия.

Некоторые авторы, основываясь на «кишечной» теории псориаза, отмечают эффективность назначения селективного кишечного антибиотика широкого спектра действия рифаксимины, особенно у детей и пациентов молодого возраста с небольшим сроком заболевания [42—45].

В заключение следует отметить, что успех лечения любого заболевания неясной этиологии, к которым, несомненно, относится и псориаз, зависит от наличия возможности воздействия на максимальное количество звеньев патогенеза. ■

## Литература

- Kubanov A.A., Katunina O.P. Immunomorphology and morphogenesis of affected skin foci at psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol* 2010; (1): 70—79. [Кубанова А.А., Катунина О.П. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе. *Вестн дерматол венерол* 2010; (1): 70—79.]
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *New Engl J Med* 2009; (5): 496—509.
- Sano S, Chan KS, Carbajal S. et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 2005; (11): 43—49.
- Режен М., Шаллер М., Заттлер Э., Бургдорф В. Атлас по дерматологии. Москва: Пресс-информ 2014.
- Fry L., Baker B.S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; (25): 606—615.
- Williams M.L., Elias P.M. From basket weave to barrier: unifying concepts for the disorders of cornification. *Arch Dermatol* 1993; (129): 626—629.
- Novelli L, Chimenti M., Chiricocci A., Perricone R. The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Perspectives and validated strategies *Autoimmunity Reviews* 2014; (13): 1—69.
- Wolf R., Orion E., Ruocco E., Ruocco V. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of psoriasis. *Clin Dermatology* 2012; (30): 323—328.
- Hebborn P., Jablonska S., Beutner E. H., Langner A. Action of topically applied arachidonic acid on the skin of patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1988; 124 (3): 387—391.
- Zenz R., Eferi R., Kenner L. et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 2005; (437): 369—375
- Katunina O.P., Rezaikina A.V. Current concepts of skin involvement in immune processes. *Vestn Dermatol Venerol* 2009 (2): 39—36. [Катунина О.П., Резайкина А.В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009; (2): 39—36.]
- Tjurin J.A., Mustafin I.G., Fassahov R.C. Prirodnaia ustoychivost bakterie factors immune systems, obuslovlennaia proteasami bacteria. *Practice Medicine Kasan* 2010; 1: 7—13. [Тюрин Ю.А., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С. Природная устойчивость бактерий к факторам врожденной иммунной системы, обусловленная бактериальными протеазами. *Практич мед. Казань* 2010; 1: 7 — 13.]
- Mansson A., Adrier M., Cardell L.Q. Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T-cells: altered expression during recurrent tonsillitis. *Respir Res* 2006; (7): 36—7.
- Owen C.M., Chalmers R.J. O'Sullivan T., Griffiths C.E. A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; (145): 886—90.
- McFadden J., Fry L., Powles A.V., Kimber I. Concepts in psoriasis: psoriasis and the extracellular matrix. *Brit J Dermatology* 2012; (167): 980—986.
- Scheinfeld G.J. Fungus and autoimmune diseases. *Int Med J* 1998; 11—12: 971—974.

17. Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L. et al. Psoriasis — as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunology* 2009; (10): 494—501.
18. Grozdev I., Korman N., Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32 (3): 343—350.
19. Prinz J.C. Disease mimicry — a pathogenetic concepts for T-cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry. *Autoimmun Rev* 2004; (3): 10—15.
20. Weisenseel P., Prinz J.C. Incidental detection of S. pyogenes-DNA in psoriatic skin by PCR. *Arch dermatol res* 2005; 296 (12): 573—576.
21. Macias E., F. Pereira F., Rietkerk W., Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatology* 2011; (4): 455—472.
22. Tlsh M.M., Sycheva N.L., Faustov L.A. The clinical and morphological features of guttate psoriasis. *Clin Dermatol Venerol* 2012; (5): 65—70. [Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Фаустов Л.А. Клинико-морфологические особенности каплевидного псориаза. *Клин дерматол и венерол* 2012; (5): 65—70.]
23. Reich A., Batorycka-Baran A. New Insights into the Pathogenesis of Psoriasis. *Eur Dermatol* 2010; 5: 10—15.
24. Ryan C., Korman N.J., Gelfand J. M. et al. Research gaps in psoriasis: Opportunities for future studies. *J Acad Dermatol* 2014; 70 (1): 1—20.
25. Clarke L.E., Helni K.F., Hennessy J., Clark J.T. Dermal dendritic cell in psoriasis, dermatitis and normal skin. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (3): 464—472.
26. Leung D., Travers J., Giorno R.D. et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995, 96 (5): 2106—2112.
27. Bukhova V.P., Basanova E.A., Borodiyk N.A. Identification of determinant common for polysaccharides of group A streptococcus, staphylococcus, and epidermal antigen of thymic epithelium. *Rus J Dermatol Venerol* 1996; (4): 19—21. [Бухова В.П., Базанова Е.А., Бородийк Н.А. Обнаружение детерминанты общей для полисахарида стрептококка группы А, стафилококка и эпидермального антигена эпителия тимуса. *Рос журн кожн и венерич болезней*. 1996; 4: 19—21.]
28. Majanski A.N. Streptococci: Microbiology and pathology. *Wopr Dyagnos Ped* 2010; 2 (1): 9—20. [Маянский А.Н. Стрептококки: микробиология и патология. *Вопр диагност в педиатр* 2010; .2 (1): 9—20.]
29. Rosenberg E.W., Patricia W.N., Skinner R.B. Microorganisms and psoriasis. *J National Medical Ass* 2009; 86: 4: 305—310.
30. Ivanov O.L., Mareeva E.B. Unspecific syndroms. *Rus J Dermatol Venerol* 2010; (4): 4—10. [Иванов О.Л., Мареева Е.Б. Неспецифический гиперэргический синдром. *Рос журн кожн вен болезней* 2010; (4): 4—10.]
31. Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta dermato-venereologica* 2000; 80 (5): 321—328.
32. England R., Straachan D., Knight T, L. Streptococcal tonsillitis and its association with psoriasis: a review. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1997; (10): 532—535.
33. Mc Milln D.L., Richards D.G., Mein E.A., Nelson C.D. Systemic aspects of psoriasis: an integrative model based on intestinal etiology. *Int Med* 1999; (2/3): 105—113
34. Gudjonsson J., Thorarinsson A., Sigurgeirsson B., Kristinsson K. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *British Journal of Dermatology* 2003; (149): 530—534.
35. Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H., Johnston A. The role palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Brit J Dermatol* 2013; (168): 337—242.
36. Kryukov A.I., Tovmasjan A.C., Drabkina I.V. et al. The role microflora of etiology chronic tonsillitis. *Vestn Otolaringol* 2010; (3): 4—6. [Крюков А.И., Товмасян А.С., Драбкина И.В., Сухина М.А., Жуховицкий В.Г. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита. *Вестн оториноларингол* 2010; (3): 4—6.]
37. Douglas R., Main E., Mac-Millan D., Nelson K. Systemic aspects of psoriasis: an integrative model based on intestinal etiology. *Integrative Medicine*, 2000; (2) : 105—119.
38. Pegano D. Lechenie psoriaza . *Estestvennyiy put. M.*, 2001. [Пегано Д. Лечение псориаза. *Естественный путь*. М, 2001.]
39. Korotky N.G., Peslyak M.Y. Psoriasis as a consequence of incirjhrjation of  $\beta$ -streptococci in the microbiocenosis of highly permeable intestints (a pathogenetic concept). *Vestn Dermatol Venerol* 2005; (5): 9—18. [Короткий Н.Г., Песляк М.Ю. Псориаз как следствие включения  $\beta$ -стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза). *Вестн дерматол венерол* 2005; (1): 9—18.]
40. Lixoded V.G., Uyshuk N.D., Jakovlev M.U. Role endotoxine grammotrizatelnix bacteria v infekcionnoi i ne infekcionnoi patologije. *Archiv Patology*. 1996; (2): 8—13. [Лиходед В.Г., Юшук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. *Архив патологии* 1996; (2): 8—13.]
41. Ramírez-Boscá A. et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA dermatology* 2015.
42. Mansood Q., Manzoor S., Rukhsana A. Treatment of acute guttate psoriasis with rifampicin. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2000; (66): 296—298.
43. Wilson J.K., Sami B.S., Al-Suwaidan N., Krowchuk D., Feldman S.R. Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatric Dermatology* 2003; (20): 11—15.
44. Jager M., Jong E., van de Kerkhof et al. Efficacy and safety of childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (6): 1013—1030.
45. Mesinkovska N.A., Tomecki K.J. Novel systemic antibiotics in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2012; (25): 1—5.
46. Rosenberg E.W., Noah P.W., Skinner R.B. Treatment of psoriasis with antimicrobial agents. In: Roenigk H.H., Maibach H.J. eds. *Psoriasis*. New York: Marcel Dekker 1965: 505—511.
47. Rosenberg E.W., Skinner R.B., Noah P.W. Anti-infectious therapy in psoriasis, in: *Psoriasis* (Roenigk H.H., Maibach H.J., eds), 3rd edn. I New York: Marcel Dekker 1998; (1): 373—379.
48. Vulf, K., Dzhonson R., Syurmond D. *Dermatologiya po Tomasu Fitspatriku: atlas-spravochnik*. М.: Praktika, 2009. [Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. *Дерматология по Томасу Фицпатрику: атлас-справочник*. М: Практика 2009.]
49. Keyn K. i dr. *Detskaya dermatologiya //Tsvetnoy atlas i spravochnik*. Per. s angl. pod red. O.L. Ivanova, A.N. Lvova. М.: Izdatelstvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy, 2011. [Кэйн К. и др. *Детская дерматология // Цветной атлас и справочник*. Пер. с англ. Под ред. О.Л. Иванова, А.Н. Львова. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний 2011.]
50. Hyuger P. G. *Detskaya dermatologiya*. М.: Izd-vo Panfilova, 2013. [Хегер П.Г. *Детская дерматология*. М: Изд-во Панфилова 2013.]
51. Sepicka W., Tielsch R. Focal infections and psoriasis vulgaris. *Dematol Wochenschr* 1967; (153): 193—199.
52. Hone S.W., Donnelly M.J., Powell F., Blayney A.W. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1996; 21 (6): 546—547.
53. Kataura A., Tsubota H. Clinical analyses of focus tonsil and related diseases in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; (523): 161—164.
54. Ozawa A., Ohkido M., Haruki Y. et al. Treatmnts of generalized pustular psoriasis: a multizenter study in Japan. *J Dermatol* 1999; (26): 141—149.
55. Diluvio L., Campione E., Paterno E.J. et al. Childhood nail psoriasis: a useful treatmet with tasartene 0,05%. *Pediatr Dermatol* 2007; (24): 332—3.
56. Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Sigurgeirsson B. et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol* 2012; (188): 5160—5165.

#### об авторах: ▶

Н.А. Слесаренко — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России  
 С.Р. Утц — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье