



# Хронические заболевания кожи через призму патологии желудочно-кишечного тракта

Ю.Б. Успенская

Адрес для переписки: Юлия Борисовна Успенская, jusp@mail.ru

*Анализ литературы свидетельствует о высокой распространенности у пациентов с хроническими дерматозами (псориазом, акне, розацеа) заболеваний гепатобилиарной системы и кишечника, приводящих к нарушению его микробиоценоза и проницаемости. В статье продемонстрирована общность механизмов изменения иммунного ответа и метаболизма при хроническом воспалительном процессе в коже и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Рассмотрена целесообразность включения в комплексную терапию псориаза, акне, розацеа мероприятий, направленных на нормализацию функции ЖКТ. Это может оказать адъювантное действие на уровне кожи и нивелировать неблагоприятные последствия длительного применения базисной терапии.*

**Ключевые слова:** псориаз, акне, розацеа, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, кишечная микрофлора, *Helicobacter pylori*

В последние десятилетия многие дерматологические заболевания рассматриваются не как локальный патологический процесс, а как системное нарушение. Исследования в этом направлении были индуцированы неясностью их этиологии, недостаточной эффективностью топической терапии и высокой частотой рецидивов. В результате полиэтиологическими сегодня признаны акне, розацеа и псориаз.

Помимо наследственных факторов и факторов внешней среды, нарушений иммунных реакций, психоэмоциональных расстройств в ответ на воздействие стрессоров все большее значение в развитии и поддержании патологий кожи придается нарушениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Органы ЖКТ играют важную роль не только в расщеплении, усвоении питательных веществ, экскреции продуктов

обмена, но и в поддержании иммунного и обменного гомеостаза. Нарушение одной из этих функций может привести к изменениям в различных органах и системах, в том числе коже.

## Псориаз

Псориаз относится к хроническим иммуноопосредованным воспалительным гиперпролиферативным заболеваниям кожи, которым страдают около 2–3% населения [1]. В его этиологии наиболее значимыми считаются генетические факторы, нарушения иммунной системы и факторы окружающей среды. Вместе с тем именно в отношении псориаза накоплено наибольшее количество доказательств его взаимосвязи с патологиями органов пищеварения.

Одна из широко обсуждаемых гастроэнтерологических коморбидностей псориаза – хронические заболевания кишечника.

Установлено, что распространенность псориаза у пациентов с болезнью Крона значительно выше, чем в популяции, – 9,6% [2, 3]. Болезнь Крона – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, поражающее любой отдел пищеварительного тракта. Болезнь Крона, как и псориаз, имеет аутоиммунную этиологию.



Исследования взаимосвязи этих заболеваний были начаты в 90-х гг. прошлого века. К настоящему времени общность нарушений врожденного и приобретенного иммунитета доказана. Прежде всего это высокая частота корреляции полиморфизма генов – регуляторов иммунного ответа, расположенных в локусах хромосом 6p22, 16q, 1p31 и 5q33. Установлено также, что развитие неконтролируемого воспаления при псориазе и болезни Крона – результат дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, сдвига субпопуляций Т-лимфоцитов (Th) с увеличением Th17, Th22 и снижением активности Т-регулирующих клеток. Подтверждением также является аналогичная эффективность специфической иммуотропной терапии [4].

Недавно появились данные о коморбидности псориаза и целиакии (глютеновой энтеропатии). Целиакия – хроническое заболевание кишечника иммунной этиологии, ассоциированное со специфической воспалительной реакцией слизистой оболочки тонкого кишечника при употреблении продуктов, содержащих белок злаков – глютен. Увеличение уровня серологических маркеров целиакии (антитела к глиадину, иммуноглобулин А) отмечено у 14% пациентов с псориазом, в контрольной группе – у 5%. Кроме того, их значения коррелируют с тяжестью течения псориаза. В то же время при псориазе на фоне повышения антител, специфичных для целиакии, не всегда выявлялись гистологические маркеры повреждения слизистой оболочки кишечника. Это может свидетельствовать о предрасположенности части пациентов с псориазом к развитию непереносимости глютена. Получены данные, свидетельствующие о снижении выраженности клинических проявлений псориаза и лабораторных маркеров целиакии при соблюдении безглютеновой диеты [5, 6]. Гипотезы о взаимосвязи псориаза и целиакии основываются на общих генетических факторах

нарушения врожденного и приобретенного иммунного ответа, повышении кишечной проницаемости, дефиците витамина D, абсорбция которого снижается при глютеновой энтеропатии [7–10].

Таким образом, наличие у больных псориазом симптомов кишечной дисфункции (диареи, вздутия живота, бурления), анемии и мальабсорбции служит основанием определения сывороточных маркеров целиакии. При выявлении повышенного уровня антител соблюдение безглютеновой диеты может иметь положительный эффект в отношении проявлений псориаза [11].

Патофизиологические параллели развития псориаза и хронических заболеваний кишечника не ограничиваются предрасположенностью к иммунной аутоагрессии. Так, утяжеление течения псориаза при различных заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся повреждением кишечной стенки, связывают с повышением проницаемости кишечного барьера [13]. Врожденную или приобретенную повышенную кишечную проницаемость некоторые авторы относят к значимым звеньям патогенеза псориаза. Кишечник, как и кожа, является барьером между внешней и внутренней средой организма. Повышение кишечной проницаемости в результате воспалительных процессов или нарушений микробиоценоза приводит к увеличению транслокации продуктов микробного метаболизма, микробных антигенов, токсинов во внутренние среды организма. Как следствие, избыточная стимуляция иммунной системы и развитие локальных и системных аномальных воспалительных и аллергических реакций [13]. Эти нарушения отмечают как в тонком, так и в толстом кишечнике.

Таким образом, первичной причиной персистирующего системного воспаления при псориазе может быть патология кишечника.

Нарушение функции кишечного барьера может быть результатом существенного изменения его микробиоты. Так, у пациентов

с псориазом и псориатическим артритом выявлено снижение разнообразия состава кишечной микрофлоры [14]. Это наблюдается и при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Значительное число публикаций последних лет свидетельствует о взаимосвязи псориаза с патологией гепатобилиарной системы, в большей степени с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Это соответствует современным представлениям о патогенезе псориаза. Коморбидными псориазу признаны артропатии, увеиты, воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, метаболический синдром и тревожно-депрессивные расстройства [15]. В основе развития НАЖБП лежит избыточное накопление триглицеридов в ткани печени. Заболевание начинается с жирового гепатоза, далее переходит в стеатогепатит и в случае дальнейшего прогрессирования в фиброз и цирроз [16]. НАЖБП считается одной из составляющих метаболического синдрома и даже рассматривается как его печеночное проявление.

Распространенность НАЖБП и метаболического синдрома среди больных псориазом составляет 10–25%. Это выше, чем в общей популяции.

У пациентов с НАЖБП и псориазом увеличивается риск развития более тяжелых фибротических изменений в ткани печени по сравнению с пациентами с НАЖБП, не страдающими псориазом [7, 17]. В исследовании «случай – контроль», проведенном P. Gisondi и соавт. (2009), НАЖБП диагностировалась приблизительно у половины пациентов с псориазом и у трети лиц группы контроля. При этом у большинства больных псориазом НАЖБП сочеталась с метаболическим синдромом и более высокими значениями маркеров воспаления (С-реактивный белок) [18]. Важно отметить, что наличие НАЖБП коррелирует с величиной индекса



распространенности и тяжести псориаза (PASI). Аналогичные данные получены в крупном когортном исследовании E.A. van der Voort и соавт. (2014) [19]. При этом псориаз признан одним из независимых факторов риска развития НАЖБП.

Одним из ключевых факторов развития НАЖБП являются ожирение и метаболический синдром. Ожирение также предрасполагает к развитию псориаза, а наличие псориаза повышает риск ожирения. Так, у больных псориазом коэффициент риска развития ожирения равен 1,18. Кроме того, ожирение напрямую коррелирует с тяжестью проявлений псориаза [20, 21].

При этих двух заболеваниях отмечается хроническое умеренное воспаление. В жировой ткани вырабатывается комплекс биологически активных веществ, оказывающих медирующее воздействие на разные параметры метаболизма и активность воспалительных реакций. С увеличением массы жировой ткани индуцируется продукция адипокинов и цитокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин (ИЛ) 6, 17 и резистин, играющих ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и обладающих провоспалительными свойствами. В то же время в адипоцитах снижается синтез противовоспалительного адипоцитокина – адипонектина. Для НАЖБП и псориаза характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [22]. Содержание ФНО-альфа, регулирующего иммунные и воспалительные реакции, обусловлено индексом массы тела, процентным содержанием жировой ткани, гиперинсулинемией. У пациентов с НАЖБП его уровень повышен [22]. Помимо ожирения факторами развития НАЖБП считаются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия. ФНО-альфа ингибирует фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и субстрата 1 инсулинового

рецептора, что приводит к снижению биологического ответа тканей на инсулин и нарушению транспорта глюкозы в клетки. Развитие инсулинорезистентности – один из первых этапов к развитию НАЖБП [23]. Уменьшение массы тела, наоборот, способствует снижению уровня ФНО-альфа и инсулинорезистентности [22].

У пациентов с псориазом уровень ФНО-альфа значительно повышен и пропорционален индексу PASI [24]. При псориазе ФНО-альфа индуцирует пролиферацию кератиноцитов, продукцию провоспалительных цитокинов, молекул эндотелиальной клеточной адгезии и активирует процессы ангиогенеза [25, 26].

При ожирении отмечаются повышение уровня лептина и лептинорезистентность, которые вовлечены в патогенез НАЖБП. Увеличение содержания лептина наблюдается и при псориазе, при этом псориаз признан фактором риска гиперлептинемии. Предполагают, что, смещая баланс цитокинов с Th2- в сторону Th1-иммунного ответа (в сторону последних), лептин стимулирует воспалительные реакции, пролиферативные и антиапоптотические процессы в Th [27].

Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и -17 участвуют в иммуновоспалительных реакциях как при псориазе, так и при НАЖБП. Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, часто сопутствующие обоим заболеваниям, характеризуются повышенной выработкой указанных провоспалительных агентов [28–30]. При этом у пациентов с псориазом и ожирением содержание ИЛ-6 значительно превышает таковое у лиц в контрольной группе [31, 32].

Предполагают, что ИЛ-17 при НАЖБП играет определенную роль в прогрессировании стеатогепатоза в стеатогепатит [30]. При псориазе ИЛ-17 стимулирует продукцию кератиноцитами ИЛ-6. В свою очередь ИЛ-6 индуцирует миграцию Th в кожу и регулирует

пролиферацию и дифференцировку клеток дермы и эпидермиса [24]. Степень кожных проявлений псориаза положительно коррелирует с сывороточным уровнем ИЛ-6 и -17 [30].

Адипонектин, продуцируемый жировой тканью, относится к противовоспалительным адипоцитокинам. Он оказывает противоположное воздействие на метаболизм. Его содержание в крови обратно пропорционально индексу массы тела и значительно снижено у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП [33, 34]. Адипонектин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Его противовоспалительный эффект как при псориазе, так и при НАЖБП осуществляется за счет супрессии Th1-иммунного ответа [35, 36]. Этот эффект складывается из ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-6, снижения продукции молекул адгезии эндотелия сосудов 1, реактивных форм кислорода и активации экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-8 [37]. При псориазе и НАЖБП продукция адипонектина подавляется высокими концентрациями провоспалительных агентов, и его уровень обратно пропорционален значениям ФНО-альфа и ИЛ-6 [25, 26, 38–40]. Примечательно, что у больных псориазом, который сочетается с НАЖБП, уровень сывороточного адипонектина ниже, чем у больных псориазом без поражений печени [35].

Велика вероятность вклада НАЖБП в усугубление тяжести течения псориаза вследствие продукции медиаторов воспаления печени на фоне минимального хронического воспалительного процесса. У пациентов с НАЖБП существенно выше содержание провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, ИЛ-6, реактивные формы кислорода), чем у здоровых лиц [41, 42]. Как упоминалось выше, перечисленные биологические медиаторы поддерживают воспаление и способс-



твуют нарушению процессов пролиферации в коже при псориазе. Порочный круг замыкается.

Таким образом, взаимосвязь псориаза и НАЖБП обусловлена нарушениями углеводного и жирового обмена, а также комплексом локальных и системных иммунных нарушений, поддерживающих персистирующее воспаление умеренной активности.

Терапия псориаза предполагает применение топических и системных препаратов. Некоторые из них (используемые преимущественно для лечения тяжелых и резистентных форм заболевания) известны своими токсическими эффектами, особенно у пациентов с сочетанной патологией печени. Так, иммуносупрессивная терапия метотрексатом при НАЖБП сопряжена с повышенным риском развития токсического гепатита. Повышение лабораторных маркеров повреждения гепатоцитов отмечается примерно у половины пациентов с псориазом, принимавших метотрексат [43]. Аналогичные неблагоприятные эффекты возможны при использовании циклоспорина А [44].

С учетом высокой ассоциации псориаза с НАЖБП перед назначением иммуносупрессивной терапии и в процессе лечения необходимо контролировать состояние печени: оценивать как лабораторные маркеры ее повреждения, так и степень выраженности фиброза (эластометрия).

Специфических рекомендаций по лечению пациентов с псориазом и НАЖБП не существует. Однако рекомендации по изменению рациона питания и образа жизни могут иметь большое значение для коррекции нарушений метаболизма, сопутствующих псориазу. У пациентов с избыточной массой тела или ожирением продемонстрировано значительное уменьшение степени тяжести кожных проявлений псориаза при снижении массы тела [45]. Это можно объяснить нормализацией уровней и соотношения про- и противовоспа-

лительных адипокинов и цитокинов, секретируемых жировой тканью, и, как следствие, снижением активности системного воспаления [46].

Интересные данные получены в исследовании L.X. Tong и соавт. (2015) в отношении повышения риска развития псориаза у лиц с ЖКБ [47]. Причины этого не до конца ясны. Однако в одном из последних исследований установлено, что гиперхолестеринемия является одним из факторов риска развития псориаза. Следовательно, она может быть общим патогенетическим звеном псориаза и ЖКБ [48]. Установлено, что длительная (более семи лет) гиперхолестеринемия значимо повышает вероятность развития псориаза [48].

В связи со сказанным, пациентов с псориазом необходимо рассматривать как группу риска развития НАЖБП и ЖКБ. Поэтому важно выявлять данную патологию на ранних этапах и предпринимать меры для предотвращения ее прогрессирования.

### Акне

Акне (угревая болезнь) – очень распространенное заболевание в развитых странах. Его частота встречаемости неуклонно растет со второй половины прошлого века. Ранее пик заболеваемости приходился на пубертатный период, в настоящее время – на взрослое население [49].

Акне является хроническим воспалительным заболеванием сальных желез и волосяных фолликулов, в основе патогенеза которого лежат повышенная продукция кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, повышенное высвобождение медиаторов воспаления. В развитии перечисленных механизмов значимую роль играют локальное воздействие андрогенов и присутствие микробных факторов [35, 50].

Кроме того, отмечается частая коморбидность акне и различных патологий ЖКТ. В одном из исследований с участием около 13 тыс. подростков установлено,

что пациенты с акне чаще страдают функциональными расстройствами ЖКТ, сопровождающимися запорами, неприятным запахом изо рта и желудочно-пищеводным рефлюксом [51]. Нарушения в составе кишечной микрофлоры с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у пациентов с себорейным дерматитом зафиксированы в исследовании Н. Zhang и соавт. (1999) [52]. Расстройства кишечного микробиома выявлены у 54% пациентов с акне в исследовании Л.А. Волковой и соавт. (2001) [53]. Напомним, что СИБР характеризуется увеличением содержания микроорганизмов в тонком кишечнике более чем  $10^5$  КОЕ/мл аспирата из тощей кишки. При этом степень выраженности дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры напрямую связана с тяжестью кожных проявлений, а значительное изменение ее состава – с длительным, рецидивирующим течением заболевания и резистентностью к проводимому лечению [54]. Последствиями СИБР, опосредованно способствующими поддержанию патологического процесса в коже, являются нарушение расщепления, синтеза и абсорбции макро- и микронутриентов. Кроме того, избыточная продукция микроорганизмами токсичных метаболитов может приводить не только к нарушению усвоения питательных веществ, но и к повреждению клеток кишечного эпителия [55]. При повреждении энтероцитов и снижении плотности межклеточных контактов нарушается функция кишечного барьера. В результате повышается кишечная проницаемость для микробных метаболитов и фрагментов их клеток.

Нарушенная кишечная проницаемость может влиять на степень выраженности акне.

У пациентов с акне в крови чаще обнаруживается липополисахаридный эндотоксин *Escherichia coli* и определяется высокая реактивность к нему [56]. В исследо-



вании L. Juhlin и соавт. (1983) [57] повышенная реактивность к липополисахаридному эндотоксину *E. coli* была выявлена в 65% случаев в группе пациентов с акне и ни в одном случае в группе здоровых лиц. Увеличение в крови под влиянием кишечных микроорганизмов концентрации циркулирующих эндотоксинов указывает на значимость у части пациентов с акне повышенной кишечной проницаемости.

Роль нарушения моторной кишечной функции при угревой болезни не доказана. И хотя в исследовании Н. Zhang и соавт. (2008) [51] установлена более высокая распространенность запоров у подростков с угревой болезнью, однозначных доказательств влияния данного фактора на развитие заболевания пока нет. Вместе с тем известно, что у пациентов с функциональным запором снижены концентрации нормальных представителей кишечной микрофлоры в фекальных массах, повышена кишечная проницаемость и выражены реакции системного иммунного ответа [58], что, по-видимому, может быть экстраполировано и на пациентов с угревой болезнью.

При обсуждении возможности регулирования кишечной микрофлоры у больных акне в первую очередь следует обратить внимание на алиментарные факторы. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь особенностей питания с выраженностью акне и частотой рецидивов. Высокожировая или высокоуглеводная диета приводит к снижению бифидобактерий в кишечной микрофлоре и увеличению кишечной проницаемости и пассажа липополисахаридных токсинов через кишечный барьер. Это способствует активации окислительного стресса и умеренно выраженного системного воспалительного ответа [59].

Прием пробиотических препаратов уменьшает риск попадания липополисахаридных эндотоксинов в системный кровоток и реактивность иммунной системы на них,

в результате снижается выраженность системного воспаления [60]. Употребление сладкой, жареной и высококалорийной пищи с низким содержанием необходимых нутриентов и клетчатки ассоциировано с проявлениями угревой болезни [42, 61–63], что может быть результатом как прямого влияния на воспалительный процесс в коже, так и опосредованного – через изменение кишечного микробиоценоза.

Кроме того, микрофлора способна регулировать углеводный обмен и влиять на толерантность к глюкозе [64]. Пероральный прием *Bifidobacterium lactis* способствует нормализации тощаковых уровней инсулина даже при высокожировой диете [65]. Данный эффект представляет особый интерес, если учитывать ассоциированность периода пубертата (пик распространенности акне) с физиологической транзитной инсулинорезистентностью [66]. В исследовании Н. S. Ejtahed и соавт. (2012) употребление пациентами с сахарным диабетом 2 типа йогуртов, обогащенных пробиотическими штаммами, способствовало снижению уровня глюкозы натощак, улучшению системной антиоксидантной активности и общего антиоксидантного статуса [67]. Эти эффекты являются значимыми и при терапии акне.

Доказано положительное влияние на течение акне употребления молочных продуктов, в частности обезжиренного молока, и отрицательное – ферментированных или кисломолочных продуктов. Предполагается, что негативное влияние молока обусловлено наличием в нем синтетических и естественных гормонов роста [68]. Известно, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1) вовлечен в патогенез угревой болезни, и дополнительное его поступление с молоком может усилить ее проявления [69]. Обогащение молока пробиотическими культурами нормальной кишечной микрофлоры, в особенности лак-

тобациллами, которые в процессе ферментативных реакций утилизируют ИПФР-1, снижает содержание последнего в четыре раза в ферментированных и кисломолочных продуктах по сравнению с обезжиренным молоком [70].

Меньшее число исследований посвящено изучению роли патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы в патогенезе акне. Однако даже эти немногочисленные данные свидетельствуют о высокой распространенности хронической патологии билиарных путей и поджелудочной железы у указанной категории больных – до 35% [71].

Таким образом, дисбаланс кишечной микрофлоры обуславливает нарушение иммунной реактивности организма, метаболизма эссенциальных микронутриентов и витаминов и, как следствие, может вносить значительный вклад в патогенез акне [72]. Полученные данные требуют дальнейших исследований для уточнения механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие заболевания.

### Розацеа

Розацеа считается чрезвычайно распространенной патологией кожи. Примерно у одного, а по некоторым данным, у двух из десяти жителей планеты отмечаются проявления розацеа [73]. Розацеа чаще встречается у женщин 30–40-летнего возраста. Однако ринофима, форма розацеа, проявляющаяся гипертрофией соединительной ткани и салных желез кожи носа, чаще наблюдается у мужчин [74].

Несмотря на схожесть клинических проявлений розацеа с клиническими проявлениями акне, причины его развития до конца не ясны. Ключевым фактором считается хроническое воспаление кожи, триггером которого могут выступать стресс, тревожные расстройства, инсоляция, особенности питания, прием некоторых лекарственных препаратов и аллергены [75, 76]. Помимо хронического воспаления в патогенезе розацеа определенная роль



отводится нарушениям реакции врожденного иммунного ответа, изменением функции сосудов, окислительному стрессу, ультрафиолетовому облучению и микробным факторам [19].

В отсутствие лечения розацеа, как правило, приобретает хроническое прогрессирующее течение и лишь в небольшом количестве случаев спонтанно разрешается [77]. Заболевание локализуется на коже лица. Его симптомами являются приливы крови, транзиторная, при прогрессировании заболевания – стойкая эритема, телеангиэктазии, папулы, пустулезные и узловые элементы. Среди стимулирующих факторов сосудистых и воспалительных реакций указывают экзогенные и эндогенные физического и химического происхождения. Одним из эндогенных факторов признаны заболевания ЖКТ, которые широко распространены у данной категории больных. Так, патология желудка отмечается у 50–90% пациентов, воспалительные изменения в тонком кишечнике – примерно у 30% [78, 79]. Различные симптомы диспепсии наблюдаются более чем у 50% больных.

В ряде работ показана связь розацеа с хронической патологией кишечника – язвенным колитом, целиакией [34]. Их влияние на появление симптомов розацеа объясняется дисбалансом вазоактивных молекул с повышенной продукцией вазодилатирующих веществ, таких как простагландин  $E_2$ , способствующих приливу крови и расширению сосудов кожи [80].

Наибольшее внимание исследователей из возможных микробных агентов – соучастников патогенеза розацеа вызывает *Helicobacter pylori*, а также микробные нарушения при СИБР [50, 81, 82].

Распространенность *H. pylori* в популяции достигает 25–30%. Данный микробный агент признан этиологическим фактором язвенной болезни и рака желудка [44, 83]. В то же время обсуждается его роль в патогенезе хро-

нической крапивницы, псориаза, очаговой алопеции, атопического дерматита, кожного зуда, пурпуры Шейлена – Геноха, красного плоского лишая, иммунной тромбоцитопении и др. [84–89].

Гипотезы относительно участия *H. pylori* в патогенезе розацеа основаны на способности микроорганизмов активировать окислительный стресс и гиперпродукцию сосудорасширяющих субстанций [31]. Успешность лечения розацеа как системными, так и топическими антиоксидантными препаратами также подтверждает участие в патогенезе заболевания активации выработки реактивных форм кислорода и недостаточности антиоксидантных ресурсов [90].

У пациентов, инфицированных *H. pylori*, повышена продукция реактивных форм кислорода и снижено плазменное содержание антиоксидантов, в частности витамина С [91, 92]. Дефицит витамина – значимый фактор развития заболеваний кожи, ассоциированных с недостаточной антиоксидантной защитой [93].

Кроме того, бактерия *H. pylori* способна увеличивать в сыворотке крови и тканях содержание оксида азота (NO), который принимает участие во многих физиологических кожных реакциях, включая вазодилатацию, воспаление и иммуномодуляцию [91, 92]. Поэтому считается, что NO, продуцируемый *H. pylori*, может быть причиной приливов крови, эритемы, характерных для розацеа, или участвовать в процессах воспаления [94]. Подтверждением тому служит значительное улучшение симптомов розацеа после эрадикации *H. pylori*. При этом частичная или полная регрессия кожных проявлений была достигнута у 85,7% пациентов с розацеа второй стадии и у 80% пациентов с розацеа третьей стадии [31]. Аналогичные благоприятные эффекты в отношении течения розацеа продемонстрированы и в других исследованиях [39, 95]. Однако некоторые исследователи не обнаружили этой положительной взаимосвязи [96, 97].

Возникает вопрос: чем же обусловлено улучшение симптомов розацеа – элиминацией патогенного микроорганизма вследствие эрадикации или неспецифическим воздействием антибактериальных препаратов? Необходимо отметить, что среди пациентов, у которых эрадикационная терапия в отношении инфекции, ассоциированной с *H. pylori*, оказалась неэффективной, улучшение симптомов розацеа наблюдалось лишь в 37,5% случаев [31].

Достаточно противоречивы данные о взаимосвязи СИБР с развитием розацеа. Распространенность СИБР в популяции колеблется от 2,5 до 22% [98]. У пациентов с СИБР розацеа выявляется в 46% случаев. При этом коррекция СИБР приводит к снижению симптомов розацеа [82].

В небольшом количестве наблюдений успешная эрадикация СИБР невсасывающимся кишечным антибиотиком (рифаксимин) сопровождалась статистически недостоверным улучшением розацеа у 75% пациентов. Интересно, что и в подгруппе наблюдения, в которой антибактериальная терапия не была успешной в отношении СИБР, в 50% случаев отмечен регресс выраженности заболевания [31]. Является ли это результатом специфического взаимодействия антибиотика с кишечной микрофлорой при розацеа, еще предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Таким образом, пациентам с розацеа при резистентности или недостаточной эффективности лечения и наличии симптомов желудочной или кишечной диспепсии целесообразно назначить обследование на наличие СИБР (водородный дыхательный тест) и *H. pylori*-инфекции.

### Адьювантная терапия хронических дерматопатий

Сегодня при лечении хронических заболеваний кожи все чаще предпочтение отдают комплексному воздействию на организм.

Базисная терапия псориаза, розацеа и акне предполагает проведе-



ние длительных курсов и зачастую применение высоких доз препаратов для достижения клинического эффекта и обеспечения продолжительной ремиссии. В то же время многие современные фармацевтические средства, используемые для лечения заболеваний кожи, потенциально способны оказывать неблагоприятные эффекты. Еще одна серьезная проблема современной медицины – антибиотикорезистентность, обуславливающая снижение и даже потерю эффекта антибактериальной терапии, в том числе при лечении хронических воспалительных заболеваний кожи (акне, розацеа). Сказанное выше определяет необходимость поиска адъювантной терапии, способной нивелировать побочные реакции базисной терапии и имеющей дополнительные эффекты.

Таким потенциалом обладают препараты, воздействующие на кишечную микрофлору.

Разные формы взаимодействия микрофлоры и организма обуславливают патогенез воспалительных заболеваний [99]. Иммунная система оказывает значительное влияние на состав микрофлоры, последняя определяет нормальное функционирование иммунной системы [100].

Как отмечалось выше, СИБР и нарушение кишечной проницаемости часто сопутствуют хроническим воспалительным заболеваниям кожи. В коррекции СИБР неоднократно доказана эффективность пробиотических препаратов [101].

Идея таргетного воздействия на кишечник для нормализации и поддержания микробиоты, восстановления функции кишечного барьера при терапии хронических дерматозов не нова. Еще в 60-х гг. прошлого века исследование, проведенное R.H. Siver, продемонстрировало эффективность пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus bulgaricus*, у 80% пациентов с акне. Всего в исследовании приняло участие 300 больных. Несмотря на методологическое

ограничение работы (отсутствие группы контроля), ее автор предположил связь между метаболическими процессами в ЖКТ и кожными симптомами [102]. В последовавших за этим зарубежных и отечественных исследованиях показана лучшая эффективность и переносимость лечения при сочетании традиционной терапии акне и терапии пробиотиками по сравнению с применением только традиционной терапии [103, 104].

В недавнем клиническом исследовании установлена синергичная эффективность антибиотиков и пробиотиков при воспалительных формах акне [105]. Так, применение антибактериальных и пробиотических препаратов оказалось более эффективным в снижении выраженности и распространенности кожных симптомов, чем применение антибиотиков или пробиотиков [105].

Применение *Lactobacillus reuteri* значительно снижает степень перифолликулярного воспаления. По мнению исследователей, это происходит вследствие ограничения количества клеток главного комплекса гистосовместимости II класса, окружающих волосяную фолликул [106]. Поскольку перифолликулярное воспаление – одна из первых ступеней патогенеза акне, воздействие на него может способствовать профилактике развития заболевания.

СИБР часто является вторичным синдромом и может сопровождать большинство гастроэнтерологических заболеваний.

Нарушения переваривания пищи, снижение поступления в просвет пищеварительного тракта пищеварительных соков, желчи, обладающих бактерицидным действием, расстройства моторной функции с развитием застоя, ускоренного пассажа или ретроградного движения кишечного содержимого, инфекционные и воспалительные процессы могут приводить к изменению микробного пейзажа тонкого и толстого кишечника. Описанные патологические

изменения наблюдаются при заболеваниях желудка или приеме лекарственных препаратов, сопровождающихся снижением кислотности желудочного сока; хроническом панкреатите с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы; патологии желчевыводящих путей с развитием билиарной недостаточности; хронических воспалительных и невоспалительных заболеваниях тонкого и толстого кишечника; аутоиммунных, метаболических и злокачественных заболеваниях, приводящих к нарушениям кишечной моторики [107].

Следовательно, при наличии у пациентов с хроническими заболеваниями кожи неспецифических симптомов кишечной дисфункции (метеоризм, нарушения дефекации, бурление в животе и т.д.) необходимо проведение обследования для исключения сопутствующей и, возможно, утяжеляющей течение кожного процесса патологии органов пищеварения.

Несмотря на недостаточную изученность терапии, тропной к кишечному микробиоценозу и органам пищеварения у пациентов с заболеваниями кожи, данные об участии органов ЖКТ в их патогенезе позволяют предположить дополнительные терапевтические преимущества восстановления нормального кишечного биоценоза. На первом этапе коррекция дисбиотических нарушений в толстом кишечнике предполагает элиминацию избыточного числа условно патогенных и патогенных микроорганизмов с помощью неабсорбируемых антисептиков и антибиотиков (нифураксазид, фуразолидон, Интетрикс, рифаксимин) или бактериальных препаратов (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Saccharomyces boulardii*). На втором – восстановление соотношения нормальных представителей кишечной микрофлоры с помощью пребиотических, пробиотических и синбиотических препаратов.



В состав пробиотиков входят различные штаммы и комбинации бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков, стрептококков и кишечной палочки.

Одним из комбинированных пробиотических препаратов является Экобион Баланс Микрофлоры. Он содержит *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis*. Заключение в капсулы из материала растительного происхождения пробиотические штаммы адресно и без потерь попадают в тонкий кишечник, где и происходит их высвобождение. Помимо поддержания кишечной микрофлоры данные пробиотические микроорганизмы оказывают локальные и системные воздействия. Во многих исследованиях доказана эффективность *L. rhamnosus* в снижении заболеваемости респираторными инфекциями, продолжительности инфекционной диареи, в том числе и антибиотикоассоциированной. Кроме того, *L. rhamnosus* ингибирует токсическое воздействие стафилококка на эпидермальные кератиноциты [108] и способствует уменьшению выраженности симптомов атопического дерматита [109]. Кроме того, продемонстрирован протективный эффект *L. rhamnosus* в отношении токсического повреждения гепатоцитов при алкогольной болезни печени. Это стало результатом повышения плотности межклеточных контактов в слизистой оболочке кишечника, способствующего восстановлению кишечной проницаемости, нормализации кишечного микробиоценоза, активации антиоксидантной защиты (повышение уровней глутатиона, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и снижению сывороточных и печеночных уровней триглицеридов и холестерина [110].

Аналогичные защитные механизмы, включающиеся при применении *L. rhamnosus*, обнаружены и при НАЖБП. Известно, что ассоциированная с ожирением НАЖБП ассоциирована также с повышением кишечной проницаемости и транслокацией

продуктов бактериального метаболизма в печень. Необходимо отметить, что до настоящего времени не существует достоверно эффективной терапии НАЖБП. Однако доказано благоприятное воздействие на ее течение снижения массы тела.

На экспериментальных моделях НАЖБП продемонстрировано положительное влияние приема *L. rhamnosus* на кишечную микрофлору, снижение уровня ингибирующего каппа В-протеина и восстановление белка плотных контактов эпителиоцитов тонкого кишечника. Снижение концентрации липополисахаридов в воротной вене сочеталось с уменьшением экспрессии матричной РНК провоспалительных цитокинов в печени (ФНО-альфа, ИЛ-8, ИЛ-1-бета). Об улучшении состояния печени свидетельствовало снижение лабораторных маркеров повреждения и накопления жира в гепатоцитах [111].

*B. lactis* обладает выраженными адгезивными свойствами в отношении энтероцитов слизистой оболочки кишечника. Таким образом бактерия препятствует колонизации кишечника патогенными бактериями. Высокая ферментативная активность *B. lactis* обеспечивает расщепление углеводов с образованием молочной кислоты, что приводит к снижению рН кишечного содержимого. Такая среда неблагоприятна для роста условно патогенной и патогенной микрофлоры.

Иммуномодулирующее влияние обоих штаммов осуществляется за счет повышения локальной продукции секреторного иммуноглобулина А и активации синтеза провоспалительных цитокинов, защищающих от внутриклеточных патогенов. В то же время данные штаммы обеспечивают баланс между про- и противовоспалительными реакциями, повышая синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который способен ингибировать избыточный воспалительный Th1-ответ при хронических воспалительных и аутоиммунных за-

болеваниях, сопровождающихся повреждением собственных тканей [112].

Таким образом, применение Экобион Баланс Микрофлоры у пациентов с хроническими дерматозами может оказать дополнительный эффект вследствие влияния на общие патофизиологические составляющие и снизить риск развития неблагоприятных реакций базисной терапии. Это в свою очередь способствует повышению приверженности лечению. Другой потенциальной терапевтической мишенью комплексного лечения хронических заболеваний кожи являются печень и желчевыводящие пути.

Частое сочетание НАЖБП с псориазом и взаимоусиливающий эффект этих двух заболеваний указывают на необходимость такого воздействия [77]. В исследовании S. Itoh и соавт. (2007) [113] лечение НАЖБП у пациентов с псориазом препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) способствовало ремиссии кожного воспалительного процесса, резистентного к стандартной терапии. Положительный эффект УДХК, скорее всего, связан с ингибированием продукции низкомолекулярной фосфолипазы А, участвующей в синтезе арахидоновой кислоты – предшественника воспалительных медиаторов (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны). Известно, что у больных псориазом существенно повышена сывороточная и тканевая активность фосфолипазы А. Билиарная недостаточность и дефицит желчных кислот в просвете кишечника приводят к избыточному росту микрофлоры, повышенному содержанию продуктов микробного метаболизма и эндотоксинов и их проникновению в кровотоки через кишечную стенку. Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, расщепляют кишечные эндотоксины на нетоксичные фрагменты, препятствуя таким образом развитию системных и локальных воспалительных реакций [114]. В исследова-



довании K. Gyurcsóvics и соавт. использование препаратов холеретического действия (дигидрохоловая кислота) способствовало достижению ремиссии псориаза в 78,8% случаев. При этом через два года результат терапии сохранялся в 57,9% случаев. В группе стандартного лечения таковых было 24,9 и 6,0% соответственно. Наиболее значимым эффектом терапии желчными кислотами оказался в группе острого псориаза: эффективность в отношении кожных проявлений отмечена в 95% случаев, сохранения ремиссии – в 79,9% (против 7,2% случаев в группе стандартной терапии). Современная терапия патологий гепатобилиарной системы проводится препаратами с гепатопротекторными свойствами и желчегонными

препаратами. К группе гепатопротекторов относятся препараты УДХК, L-аденозинметионин, тиктоновая кислота, Силимарин, эссенциальные фосфолипиды, витамины, антиоксиданты и др. К группе желчегонных препаратов – синтетические и растительные препараты с холеретическим и холекинетическим эффектами (гимекромон, Холензим, Аллохол, УДХК, расторопша, цветки бессмертника, берберин, магnezия, Холосас и др.).

Учитывая возможную роль *H. pylori*-инфекции в патогенезе розацеа, целесообразно обследовать пациентов групп риска на предмет инфицирования (урезный дыхательный тест, анализ кала на антигены *H. pylori*) и при его подтверждении назначить эрадикационную терапию.

## Заключение

С одной стороны, хронические дерматозы могут быть маркером нарушений ЖКТ и гепатобилиарной системы (общие патогенетические детерминанты). С другой – стандартная терапия заболеваний кожи может неблагоприятно влиять на ЖКТ. Поэтому для оптимизации ведения пациентов с хронической патологией кожи целесообразно проведение обследования органов пищеварения. Включение в комплекс лечебных мероприятий розацеа, акне и псориаза препаратов, нормализующих состояние органов ЖКТ, может иметь дополнительный положительный эффект в отношении снижения кожных проявлений заболеваний и способствовать улучшению переносимости базисной терапии. ●

## Литература

1. Elder J.T., Bruce A.T., Gudjonsson J.E. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology // *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130. № 5. P. 1213–1226.
2. Lee F.I., Bellary S.V., Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives // *Am. J. Gastroenterol.* 1990. Vol. 85. № 8. P. 962–963.
3. Nair R.P., Henseler T., Jenisch S. et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. № 8. P. 1349–1356.
4. Skroza N., Proietti I., Pampena R. et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases // *Biomed Res. Int.* 2013. Vol. 2013. ID 983902.
5. Michaëlsson G., Ahs S., Hammarström I. et al. Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+ cells in the dermis // *Acta Derm. Venereol.* 2003. Vol. 83. № 6. P. 425–429.
6. Michaëlsson G., Gerdén B., Hagforsen E. et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 142. № 1. P. 44–51.
7. Addolorato G., Parente A., de Lorenzi G. et al. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature // *Digestion.* 2003. Vol. 68. № 1. P. 9–12.
8. Frikha F., Snoussi M., Bahloul Z. Osteomalacia associated with cutaneous psoriasis as the presenting feature of coeliac disease: a case report // *Pan Afr. Med. J.* 2012. Vol. 11. P. 58.
9. Humbert P., Bidet A., Treffel P. et al. Intestinal permeability in patients with psoriasis // *J. Dermatol. Sci.* 1991. Vol. 2. № 4. P. 324–326.
10. Montalto M., Cuomo L., Ricci R. et al. Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease // *Digestion.* 2002. Vol. 65. № 4. P. 227–233.
11. Bhatia B.K., Millsop J.W., Debbaneh M. et al. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71. № 2. P. 350–358.
12. Хардикова С.А., Белобородова Э.И., Пестерев П.Н. Псориаз, кишечное всасывание (особенности при сочетании с описторхозом). Томск: НТЛ, 2000.
13. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 821–832.
14. Scher J.U., Ubeda C., Artacho A. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 1. P. 128–139.
15. Boehncke W.H., Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease // *Swiss Med. Wkly.* 2014. Vol. 144. ID w13968.
16. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. № 1. P. 27–38.
17. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? // *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. № 5. P. 320–330.
18. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51. № 4. P. 758–764.
19. Van der Voort E.A., Koehler E.M., Dowlatshahi E.A. et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 70. № 3. P. 517–524.

Сбалансированная комбинация лакто и бифидобактерий в оптимально высокой концентрации для нормализации микрофлоры кишечника.

**Состав:**

**Lactobacillus rhamnosus 109 КОЕ**

**Bifidobacterium lactis 109 КОЕ**

**Эффекты, достигаемые применением Экобион Баланс Микрофлоры:**

- Доказанное антагонистическое действие *Lactobacillus rhamnosus* на патогенную микрофлору
- Нормализация процессов пищеварения за счет активации пристеночного пищеварения, систем ферментации в кишечнике, а также перистальтики и пассажа из кишечника.
- Активация систем местного и гуморального иммунитета
- Нормализация микрофлоры кишечника при системной антибиотикотерапии



**Формы выпуска:**

- капсулы для приема внутрь №15

**Способ применения/ рекомендованный курс приема:**

- по 1-2 капсуле 1 раз в день, продолжительность приема 7-14 дней



20. *Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J.* The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Nutr. Diabetes*. 2012. Vol. 2. ID e54.
21. *Carrascosa J.M., Rocamora V., Fernandez-Torres R.M. et al.* Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications // *Actas Dermosifiliogr*. 2014. Vol. 105. P. 131–144.
22. *Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E.* The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006. Vol. 64. № 4. P. 355–365.
23. *Hotamisligil G.S.* Inflammatory pathways and insulin action // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2003. Vol. 27. Suppl. 3. P. S53–55.
24. *Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G. et al.* Cytokines and anticytokines in psoriasis // *Clin. Chim. Acta*. 2008. Vol. 394. № 1–2. P. 7–21.
25. *Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U.* Adipokines and psoriasis // *Exp. Dermatol*. 2011. Vol. 20. № 2. P. 81–87.
26. *Saraceno R., Schipani C., Mazzotta A. et al.* Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis // *Pharmacol. Res*. 2008. Vol. 57. № 4. P. 290–295.
27. *Wang Y., Chen J., Zhao Y. et al.* Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin // *Br. J. Dermatol*. 2008. Vol. 158. № 5. P. 1134–1135.
28. *Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K.* The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity // *Inflamm. Res*. 2009. Vol. 58. № 11. P. 727–736.
29. *Fernández-Real J.M., Ricart W.* Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome // *Endocr. Rev*. 2003. Vol. 24. № 3. P. 278–301.
30. *Tang Y., Bian Z., Zhao L. et al.* Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Exp. Immunol*. 2011. Vol. 166. № 2. P. 281–290.
31. *Gravina A., Federico A., Ruocco E. et al.* Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea // *United European Gastroenterol. J*. 2015. Vol. 3. № 1. P. 17–24.
32. *Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E. et al.* Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation // *Br. J. Dermatol*. 2008. Vol. 159. № 2. P. 342–350.
33. *Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest*. 2006. Vol. 116. № 7. P. 1784–1792.
34. *Targher G., Bertolini L., Scala L. et al.* Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2004. Vol. 61. № 6. P. 700–703.
35. *Krueger G., Ellis C.N.* Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2005. Vol. 53. № 1. Suppl. 1. P. S94–100.
36. *Rácz E., Prens E.P.* Molecular pathophysiology of psoriasis and molecular targets of antipsoriatic therapy // *Expert Rev. Mol. Med*. 2009. Vol. 11. ID e38.
37. *Ouchi N., Walsh K.* Adiponectin as an anti-inflammatory factor // *Clin. Chim. Acta*. 2007. Vol. 380. № 1–2. P. 24–30.
38. *Diehl A.M.* Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis*. 2004. Vol. 8. № 3. P. 619–638.
39. *Szlachcic A.* The link between Helicobacter pylori infection and rosacea // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2002. Vol. 16. № 4. P. 328–333.
40. *Tilg H., Hotamisligil G.S.* Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131. № 3. P. 934–945.
41. *Chalasanani N., Deeg M.A., Crabb D.W.* Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 99. № 8. P. 1497–1502.
42. *Wei B., Pang Y., Zhu H. et al.* The epidemiology of adolescent acne in North East China // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2010. Vol. 24. № 8. P. 953–957.
43. *Ng L.C., Lee Y.Y., Lee C.K., Wong S.M.* A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia // *Int. J. Dermatol*. 2013. Vol. 52. № 1. P. 102–105.
44. *Erarslan E., Ekiz F., Uz B. et al.* Effects of erdosteine on cyclosporine-A-induced hepatotoxicity in rats // *Drug Chem. Toxicol*. 2011. Vol. 34. № 1. P. 32–37.
45. *Mrowietz U., Steinz K., Gerdes S.* Psoriasis: to treat or to manage? // *Exp. Dermatol*. 2014. Vol. 23. № 10. P. 705–709.
46. *Rolland C., Hession M., Broom I.* Effect of weight loss on adipokine levels in obese patients // *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2011. Vol. 4. P. 315–323.
47. *Tong L.X., Wu S., Li T. et al.* Personal history of gallstones and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in U.S. women // *Br. J. Dermatol*. 2015. Vol. 172. № 5. P. 1316–1322.
48. *Wu S., Li W.Q., Han J. et al.* Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women // *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66. № 2. P. 304–310.
49. *Silverberg N.B., Weinberg J.M.* Rosacea and adult acne: a worldwide epidemic // *Cutis*. 2001. Vol. 68. № 2. P. 85.
50. *Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al.* Guidelines of care for acne vulgaris management // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007. Vol. 56. № 4. P. 651–663.
51. *Zhang H., Liao W., Chao W. et al.* Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents // *J. Dermatol*. 2008. Vol. 35. № 9. P. 555–561.
52. *Zhang H., Yu L., Yi M., Li K.* Quantitative studies on normal flora of seborrhoeic dermatitis // *Chin. J. Dermatol*. 1999. Vol. 32. P. 399–400.
53. *Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н.* Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей // *Клиническая медицина*. 2001. Т. 79. № 6. С. 39–41.
54. *Васильева Е.С., Савостьянова О.В.* Состояние микроэкологии кишечника у больных угревой болезнью // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 19. С. 1398–1399.
55. *Toskes P.P.* Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // *Adv. Intern. Med*. 1993. Vol. 38. P. 387–407.
56. *Juhlin L., Michaëlsson G.* Fibrin microclot formation in patients with acne // *Acta Derm. Venereol*. 1983. Vol. 63. № 6. P. 538–540.



57. *Juhlin L., Michaëlsson G.* Fibrin microclot formation in patients with acne // *Acta Derm. Venereol.* 1983. Vol. 63. № 6. P. 538–540.
58. *Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S.* Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 6. P. 1407–1411.
59. *Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // *Gut.* 2009. Vol. 58. № 8. P. 1091–1103.
60. *Schiffrin E.J., Parlesak A., Bode C. et al.* Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 101. № 7. P. 961–966.
61. *Bowe W.P., Joshi S.S., Shalita A.R.* Diet and acne // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63. № 1. P. 124–141.
62. *Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C.* Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. № 9. P. 2136–2141.
63. *Jung J.Y., Yoon M.Y., Min S.U. et al.* The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans // *Eur. J. Dermatol.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 768–772.
64. *Kleerebezem M., Vaughan E.E.* Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity // *Annu. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 63. P. 269–290.
65. *Burcelin R.* Intestinal microflora, inflammation, and metabolic diseases. Abstr. 019. Keystone Symposia – Diabetes Whistler, British Columbia, Canada, 2010.
66. *Goran M.I., Gower B.A.* Longitudinal study on pubertal insulin resistance // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. № 11. P. 2444–2450.
67. *Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al.* Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients // *Nutrition.* 2012. Vol. 28. № 5. P. 539–543.
68. *Melnik B.C., Schmitz G.* Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 833–841.
69. *Ben-Amitai D., Laron Z.* Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25. № 8. P. 950–954.
70. *Kang S.H., Kim J.U., Imm J.Y. et al.* The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products // *J. Dairy Sci.* 2006. Vol. 89. № 2. P. 402–409.
71. *Сыздыкова Ж.А.* Клинические особенности течения угревой болезни // *Медицина.* 2012. № 5. С. 43–44.
72. *Васильева Е.С.* Дисбактериоз кишечника как важное патогенетическое звено угревой болезни // *Вестник последипломного медицинского образования.* 2008. № 1. С. 75–76.
73. *Coleman W.P.* Acne and rosacea: epidemiology, diagnosis, and treatment. London, UK: Manson Publishing Ltd, 2012. P. 1–96.
74. *Chosidow O., Cribier B.* Epidemiology of rosacea: updated data // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 138. Suppl. 2. P. S124–128.
75. *Abram K., Silm H., Maaros H., Oona M.* Risk factors associated with rosacea // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 565–571.
76. *Gallo R.L., Nakatsuji T.* Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131. № 10. P. 1974–1980.
77. *İkizoğlu G.* Red face revisited: Flushing // *Clin. Dermatol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 800–808.
78. *Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Оловянишников О.В., Волкова Н.С.* К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа // *Клиническая дерматология и венерология.* 2009. № 3. С. 80–84.
79. *Лалаева А.М., Данилов С.И., Пирятинская В.А., Грибанова Т.В.* Современные представления о патогенезе и лечении розацеа // *Клиническая дерматология и венерология.* 2003. № 2. С. 29–34.
80. *Бабкин А.В., Федотова М.В.* Состояние желудочно-кишечного тракта и иммунитета у больных с розацеа // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2011. № 3 (35). С. 231–234.
81. *Culp B., Scheinfeld N.* Rosacea: a review // *P T.* 2009. Vol. 34. № 1. P. 38–45.
82. *Parodi A., Paolino S., Greco A. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. № 7. P. 759–764.
83. *Romano M., Ricci V., Zarrilli R.* Mechanisms of disease: Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis – implications for chemoprevention // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3. № 11. P. 622–632.
84. *Başkan E.B., Türker T., Gülten M., Tunali S.* Lack of correlation between Helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticarial // *Int. J. Dermatol.* 2005. Vol. 44. № 12. P. 993–995.
85. *Cecchi R., Torelli E.* Schönlein-Henoch purpura in association with duodenal ulcer and gastric Helicobacter pylori infection // *J. Dermatol.* 1998. Vol. 25. № 7. P. 482–484.
86. *Corrado G., Luzzi I., Pacchiarotti C. et al.* Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 101–105.
87. *Galadari I.H., Sheriff M.O.* The role of Helicobacter pylori in urticaria and atopic dermatitis // *Skinmed.* 2006. Vol. 5. № 4. P. 172–176.
88. *Magen E., Mishal J., Schlesinger M., Scharf S.* Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test // *Helicobacter.* 2007. Vol. 12. № 5. P. 567–571.
89. *Rigopoulos D., Katsambas A., Karalexis A. et al.* No increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with alopecia areata // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46. № 1. P. 141.
90. *Woźniacka A., Sysa-Jedrzejowska A., Adamus J., Gebicki J.* Topical application of NADH for the treatment of rosacea and contact dermatitis // *Clin. Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 28. № 1. P. 61–63.
91. *Ding S.Z., Minoch Y., Fan X.J. et al.* Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells // *Infect. Immun.* 2007. Vol. 75. № 8. P. 4030–4039.



92. Sato D., Yanaka A., Shibahara T. et al. Peroxiredoxin I protects gastric mucosa from oxidative injury induced by H. pylori infection // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. № 4. P. 652–659.
93. Trouba K.J., Hamadeh H.K., Amin R.P., Germolec D.R. Oxidative stress and its role in skin disease // Antioxid. Redox Signal. 2002. Vol. 4. № 4. P. 665–673.
94. Güreler M.A., Erel A., Erbaş D. et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea // Int. J. Dermatol. 2002. Vol. 41. № 11. P. 768–770.
95. Utaş S., Ozbakir O., Turasan A., Utaş C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. 1999. Vol. 40. № 3. P. 433–435.
96. Bamford J.T., Tilden R.L., Blankush J.L., Gangeness D.E. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on rosacea // Arch. Dermatol. 1999. Vol. 135. № 6. P. 659–663.
97. Gedik G.K., Karaduman A., Sivri B., Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2005. Vol. 19. № 3. P. 398–399.
98. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 24. P. 2978–2990.
99. Virgin H.W., Todd J.A. Metagenomics and personalized medicine // Cell. 2011. Vol. 147. № 1. P. 44–56.
100. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system // Science. 2012. Vol. 336. № 6086. P. 1268–1273.
101. Barrett J.S., Canale K.E., Geary R.B. et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. № 32. P. 5020–5024.
102. Siver R.H. Lactobacillus for the control of acne // J. Med. Soc. N. J. 1961. Vol. 59. P. 52–53.
103. Marchetti F., Capizzi R., Tulli A. Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris // Clin. Ter. 1987. Vol. 122. № 5. P. 339–343.
104. Volkova L.A., Khalif I.L., Kabanova I.N. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris // Klin. Med. (Mosk). 2001. Vol. 79. № 6. P. 39–41.
105. Jung G.W., Tse J.E., Guin I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne // J. Cutan. Med. Surg. 2013. Vol. 17. № 2. P. 114–122.
106. Arck P., Handjiski B., Hagen E. et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? // Exp. Dermatol. 2010. Vol. 19. № 5. P. 401–405.
107. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. № 2. С. 8–16.
108. Mohammadsaeed W., McBain A.J., Cruickshank S.M., O'Neill C.A. Lactobacillus rhamnosus GG inhibits the toxic effects of Staphylococcus aureus on epidermal keratinocytes // Appl. Environ. Microbiol. 2014. Vol. 80. № 18. P. 5773–5781.
109. Ciszek-Lenda M., Nowak B., Sróttek M. et al. Immunoregulatory potential of exopolysaccharide from Lactobacillus rhamnosus KL37: effects on the production of inflammatory mediators by mouse macrophages // Int. J. Exp. Pathol. 2011. Vol. 92. P. 382–391.
110. Tian F., Chi F., Wang G. et al. Lactobacillus rhamnosus CCFM1107 treatment ameliorates alcohol-induced liver injury in a mouse model of chronic alcohol feeding // J. Microbiol. 2015. Vol. 53. № 12. P. 856–863.
111. Ritze Y., Bárdos G., Claus A. et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. ID e80169.
112. Rajput I.R., Li L.Y., Xin X. et al. Effect of Saccharomyces boulardii and Bacillus subtilis B10 on intestinal ultrastructure modulation and mucosal immunity development mechanism in broiler chickens // Poult. Sci. 2013. Vol. 92. № 4. P. 956–965.
113. Itoh S., Kono M., Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports // Clin. Exp. Dermatol. 2007. Vol. 32. № 4. P. 398–400.
114. Gyurcsovics K., Bertók L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy // Pathophysiology. 2003. Vol. 10. № 1. P. 57–61.

### Chronic Skin Diseases Viewed Through Gastro-Intestinal Tract Pathologies

Yu.B. Uspenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya Borisovna Uspenskaya, jusp@mail.ru

*By analyzing publications regarding hepatobiliary system and intestinal diseases resulting in disturbed gut microbiosis and permeability it was found that they had high incidence in patients with chronic dermatosis (psoriasis, acne, rosacea). Changes in immune response and metabolism during chronic inflammatory processes in the skin and gastrointestinal tract (GIT) were demonstrated to develop by common mechanisms. A rationale for inclusion of interventions aimed at normalization of GIT functions into a combination therapy in patients with psoriasis, acne, and rosacea is discussed. It may exert an adjuvant effect on the skin and alleviate unfavorable consequences caused by long-term basal therapy.*

**Key words:** psoriasis, acne, rosacea, gastrointestinal tract, hepatobiliary system, non-alcoholic fatty liver disease, small bowel bacterial overgrowth syndrome, gut microbiota, Helicobacter pylori