



¹ Центр
теоретических
проблем физико-
химической
фармакологии РАН

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза

А.А. Лавров¹, В.А. Корсунская²

Адрес для переписки: Андрей Анатольевич Лавров, andrewchern@mail.ru

Этиология псориаза до сих пор остается неясной. Между тем генетическая предрасположенность к нему считается доказанным фактом. Нередко триггерами, запускающими патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, становятся инфекционные заболевания. В статье приведены результаты исследований, подтверждающие четкую связь между псориазом и инфекцией верхних дыхательных путей, а также риск возникновения псориаза у пациентов с хроническим риносинуситом.

Ключевые слова: псориаз, бактериальные и вирусные агенты, вирус папилломы человека

Псориаз – распространенный хронический дерматоз мультифакториального генеза. Клинически проявляется в виде мономорфной сыпи, состоящей из плоских папул различных размеров, бляшек розово-красного цвета. Мелкие бляшки сливаются в крупные и быстро покрываются рыхлыми серебристыми белыми чешуйками. Помимо кожи поражаются ногти и суставы, крайне редко – слизистые оболочки [1]. Распространенность данного заболевания составляет около 2% среди европейской популяции.

На сегодняшний день этиология псориаза остается невыясненной, но известно о генетической предрасположенности к нему. Считается, что таковая имеется у 2/3 пациентов с клиническими проявлениями псориаза. Врожденная предрасположенность является полигенной. Описано 20 различных генных локализаций, влияющих на риск развития псориаза [2]. Максимальный

риск опосредован генами, ответственными за функции воспаления и иммунные реакции. К ним относятся HLA-Cw6, в наибольшей степени ассоциированный с псориазом и определяющий клинические симптомы. У позитивных в отношении данного гена пациентов дебют заболевания приходится на более ранний возраст, у них чаще встречаются каплевидный псориаз, клинические проявления обширны, ухудшения связаны с инфекциями глотки [3].

В роли триггеров, запускающих патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, выступают различные внешние факторы. Вместе с тем природа антигена, активирующего Т-лимфоциты при псориазе, по-прежнему неясна.

Зачастую триггерами внешней среды, активирующими патологический процесс, являются инфекционные заболевания. Так, установлена четкая связь между инфекцией верхних дыхательных

путей, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А, и каплевидным псориазом. Впервые взаимосвязь псориаза и стрептококковой инфекции была установлена Винфилдом [2] на примере острого экзантемного псориаза, которому предшествовала острая стрептококковая инфекция глотки [4]. Очень часто такая связь прослеживается в анамнезе у детей и молодых людей. Некоторые исследователи высказывают предположения о роли стрептококков в инициации вульгарного псориаза, основанные на сообщениях о повышенных титрах антистрептолизина-О и/или положительных результатах посева из ротоглотки на стрептококки группы А [5–7].

Способов проникновения стрептококков в эпителиальные клетки несколько. Один из них – связывание фибронектина с поверхностными молекулами стрептококков, что позволяет возбудителю проникать в клетки эпителия глотки и миндалин. В ткани миндалин стрептококки могут проявлять резистентность к антимикробным факторам иммунной защиты организма и антибиотикам с экстрацеллюлярным механизмом действия. Как следствие – длительная персистенция возбудителя в ткани миндалин и глотки. Это подтверждается результатами исследования хирургически удаленных тканей [2].

Дальнейшее развитие патологического процесса предпологает активацию Т-клеток суперантигенами стрептококков. Происходит индукция специфического кожного хомингового рецептора (от англ.



homing – возвращающийся домой) на Т-клетках, что и объясняет их возможную миграцию в кожу [4]. Данное предположение было также подтверждено S.L. Sigurdardottir и соавт.: при исследовании ткани миндалин больных псориазом выявлено повышенное содержание Т-клеток со специфическим кожным хоминговым рецептором (в отличие от здоровых лиц). Последствием у таких больных были идентифицированы одинаковые олигоклональные Т-клетки в ткани миндалин и псориатических бляшках [8].

Не менее важна и способность стрептококков к молекулярной мимикрии. Ее классический пример – ревматическая лихорадка. Идентифицированы гомологи между протеинами кератиноцитов и стрептококков – М-протеины и кератины (протеины цитоскелета кератиноцитов) [4]. Т-клетки пациентов с псориазом демонстрируют повышенный ответ не только к гомологичным пептидам стрептококковых М-протеинов [8–10], но и к кератину эпидермиса человека [5, 8, 10, 11]. При этом стрептококковые М-протеины обнаруживались в сосочках и эпидермисе пораженной кожи. С помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациентов с псориазом в псориатических высыпаниях идентифицирована специфичная стрептококковая ДНК [2]. Видимо, стрептококковые протеины проникают в кожу с помощью дендритных клеток.

Предположительно, обострения псориатического процесса инициируются перекрестной реакцией Т-клеток с эпитопами стрептококковых М-протеинов и кератина человека [4, 8]. Таким образом, иммунологический ответ по принципу перекрестной реакции против аутологических протеинов может сохраняться и после лечения стрептококковой инфекции.

Установлена взаимосвязь между заболеваниями ЛОР-органов и псориазом [10, 12]. Высказывается предположение о возможном риске возникновения псориаза у пациентов с хроническим риносинуситом

без назальных полипов. В оригинальном исследовании I.J. Keller и соавт. в течение 5 лет наблюдали за пациентами с хроническим риносинуситом без назальных полипов. Среди 13 242 пациентов встречаемость псориаза составила 1,41 случая на 1000 человек в год. Это говорит о повышенном риске развития псориаза у таких пациентов. В группе сравнения, включавшей 39 726 больных, отмечено 0,69 случая псориаза на 1000 человек в год. Авторы объясняют сопоставление двух различных на первый взгляд заболеваний тем, что хронический синусит без назальных полипов и псориаз считаются Th₁-опосредованной патологией. Одним из возможных механизмов развития псориаза считают участие S100-протеинов, включающих псориазин и кальпротектин, которые играют определенную роль в формировании и поддержании антимикробной защиты. Выявлено снижение экспрессии этих протеинов в эпителии у пациентов с хроническим риносинуситом без назальных полипов, что способно приводить к снижению иммунной резистентности и барьерной функции. Последнее может инициировать развитие псориаза [13].

Важная роль S100-протеинов подтверждена также в работе С.А. Ильиной и соавт. Методом ПЦР в реальном режиме времени с использованием меченных флуоресцентными агентами олигонуклеотидных проб были проанализированы профили экспрессии генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазом коже и визуально непораженной коже тех же больных до и после PUVA-терапии. Экспериментально было показано значительное повышение экспрессии генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной кожей тех же пациентов до лечения. После PUVA-терапии наблюдалось снижение экспрессии генов S100A8 и S100A9 практически у всех пациентов. Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что высокий уровень экспрессии генов S100A8 и S100A9 отражает состо-

яние патологического процесса при псориазе, а транскрипционная активность этих генов является индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне [14].

В пользу теории о роли инфекционных агентов в патогенезе псориаза свидетельствует и ряд исследований влияния антибиотикотерапии на течение псориаза.

Так, была отмечена положительная динамика в виде регресса высыпаний при назначении рифампицина в комбинации с пенициллином или эритромицином [11]. Одно из последних исследований основывалось на предположении, что вульгарный псориаз является следствием хронической субклинической стрептококковой инфекции неясной локализации. В исследовании, продолжавшееся 2 года, были включены 30 пациентов, которые страдали заболеванием более 5 лет и у которых предшествовавшая терапия оказалась неэффективной. Титр антител против стрептолизина-О превышал 200 IU/мл, у 7 пациентов наблюдалась положительная реакция на С-реактивный белок, в культуре мазка из зева у 2 пациентов был обнаружен стрептококк группы А, у 6 – *Streptococcus viridans*. Первые 24 недели терапии бензатина бензилпенициллин (1,2 млн ЕД) вводили внутримышечно каждые 2 недели. В течение 25–48 недель бензатина бензилпенициллин (1,2 млн ЕД) вводили 1 раз в месяц. Значительное выздоровление отмечалось начиная с 12-й недели (среднее значение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза) до начала – 32,7, через 12 недель – 19,1, через 24 – 8,7, через 36 – 3,5, через 48 недель – 1,5). В течение 2-летнего наблюдения пациенты сохраняли ремиссию. В 2010 г. эта же группа исследователей изучала эффект длительного приема азитромицина. Из 50 пациентов (со степенью псориаза от умеренной до тяжелой) 30 получали азитромицин в течение 24 курсов (1 курс – две недели, всего 48 недель): 4 дня пероральный прием 500 мг однократно,



затем 10 дней перерыв. Остальные 20 пациентов получали таблетку витамина С. Значительное выздоровление по индексу PASI отмечалось начиная с 12-й недели у большинства пациентов, получавших азитромицин. В конце 48-й недели 18 пациентов (60%) имели превосходное выздоровление, 6 (20%) – хорошее, 4 (13%) пациента – умеренное. PASI 75 (снижение не менее чем на 75% от исходного уровня) составил 80%, то есть наблюдался у 24 пациентов. В контрольной группе существенных изменений отмечено не было [15, 16].

S.L. Sigurdardottir и соавт., проанализировав сообщения об эффективности тонзилэктомии у пациентов с псориазом, пришли к следующему выводу. В ряде случаев данная операция позволяет добиться долговременной ремиссии, снизить выраженность кожных высыпаний и дозы лекарственных препаратов, по возможности отказаться от применения дорогостоящих лекарственных препаратов, что особенно актуально в связи с широким внедрением в практику биологиков, или медицинских продуктов биологического происхождения [8].

Кроме того, имеется предположение, что в патогенезе псориаза определенная роль принадлежит вирусу папилломы человека (HPV, *human papilloma virus*) [17–19].

Установлена связь псориаза с HPV-носительством. Имеются сообщения об обнаружении в эпидермальных чешуйках ДНК EV (*epidermodysplasia verruciformis* – эпидермодисплазия верруциформная) HPV различных типов, а также специфических антител в крови [20–22]. Предложена модель патогенеза псориаза, основанная только на *epidermodysplasia verruciformis* HPV-влиянии [23].

Известно, что HPV-носительство может протекать бессимптомно достаточно долго. Многие типы

HPV являются кожными комменсалами. По данным S.L. Sigurdardottir и соавт., в коже 23 (74%) здоровых пациентов без каких-либо внешних проявлений свыше 6 месяцев постоянно обнаруживался вирус бета-HPV [24].

Комменсальное HPV-носительство было подтверждено после того, как HPV обнаружили в образцах кожи у 38 (71%) больных псориазом и только у 36 (58%) пациентов контрольной группы. Кроме того, было показано, что уровень HPV у больных псориазом достоверно ниже в стадии ремиссии по сравнению со стадией обострения. Увеличение HPV коррелирует с нарушениями микрофлоры кожи и обострением псориаза (в частности, увеличивается количество *S. aureus*) [25, 26].

Что касается первичности или вторичности повышенного HPV-носительства, считается, что HPV-носительство имеет первичный характер по отношению к инициации псориаза. Данное предположение основывается на том, что частота обнаружения EV-HPV в псориатических чешуйках у детей совпадает с частотой его обнаружения у взрослых [27].

Основываясь на представлениях об иницирующей роли бактериальных и вирусных агентов в патогенезе псориаза, мы провели исследование, целью которого стало определение наличия либо отсутствия в образцах кожи ряда микроорганизмов.

Материалом послужили образцы кожи, полученные методом пункционной биопсии (длина пробойника 5 мм), взятые с участков кожи, пораженных псориатическими высыпаниями, а также чешуйки кожи, полученные методом соскоба. Все участники исследования страдали распространенным вульгарным псориазом (прогрессирующая стадия). На момент взятия

биопсий пациенты не получали наружной терапии как минимум сутки. Длительность заболевания составляла от нескольких месяцев до нескольких лет. В анамнезе пациенты использовали различные методы терапии (наружное лечение, иммунодепрессанты, физиолечение). Всего нами было обследовано 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины). Возраст больных варьировал от 25 до 60 лет. Исследование одобрено Локальным комитетом по этике при Институте общей генетики РАН и соответствует принципам, изложенным в Декларации Хельсинкского соглашения.

Биоптаты и чешуйки кожи исследовали методом ПЦР на предмет качественного выявления HPV (типирование не проводили), *S. pyogenes*. Впервые для выявления ДНК возбудителя использовались биоптаты кожи, что позволяет исключить предположение о транзитной контаминации кожи бактериальными и вирусными агентами.

HPV обнаружили в 4 образцах (как биопсийный материал, так и чешуйки), причем все полученные образцы были взяты у мужчин. В одном образце, взятом у женщины, обнаружили *S. pyogenes* (в чешуйках и биоптате).

Таким образом, из полученных 10 образцов биопсийного материала и чешуек кожи 5 образцов оказались положительными (наличие микроорганизмов), причем преобладал вирус папилломы человека (в 4 образцах). Бактериальный агент *S. pyogenes* был обнаружен в 1 образце.

Полученные результаты позволяют предположить, что бактериально-вирусные агенты играют ключевую роль в патогенезе псориатического процесса, и подтверждают необходимость дальнейшего детального изучения роли микробиоты кожи в данном аспекте. ●

Литература

1. Кожные и венерические болезни. Справочник / под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 2007. 336 с.
2. Prinz J.C. The role of streptococci in psoriasis // *Hautarzt*. 2009. Vol. 60. № 2. P. 109–115.
3. Gudjonsson J.E., Karason A., Antonsdottir A.A. et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. № 2. P. 362–365.



4. *Prinz J.C.* Disease mimicry – a pathogenetic concept for T cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry? // *Autoimmun. Rev.* 2004. Vol. 3. № 1. P. 10–15.
5. *Baker B.S., Garioch J.J., Hardman C. et al.* Induction of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression by group A streptococcal antigens in psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* 1997. Vol. 289. № 12. P. 671–676.
6. *Baker B.S.* Recent advances in psoriasis: the role of the immune system. London: Medicine at St. Mauris, 2000.
7. *Baker B.S.* Skin immune mechanisms in health and disease. Garner Press, 2006. 328 p.
8. *Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H., Johnston A.* The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 2. P. 237–242.
9. *Park H.S., Francis K.P., Yu J., Cleary P.P.* Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. № 5. P. 2532–2537.
10. *Talay S.R., Zock A., Rohde M. et al.* Co-operative binding of human fibronectin to Sfb1 protein triggers streptococcal invasion into respiratory epithelial cells // *Cell. Microbiol.* 2000. Vol. 2. № 6. P. 521–535.
11. *Leung D.Y., Gately M., Trumble A. et al.* Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production // *J. Exp. Med.* 1995. Vol. 181. № 2. P. 747–753.
12. *Molinari G., Rohde M., Guzman C.A., Chhatwal G.S.* Two distinct pathways for the invasion of *Streptococcus pyogenes* in non-phagocytic cells // *Cell. Microbiol.* 2000. Vol. 2. № 2. P. 145–154.
13. *Keller J.J., Wu C.S., Lin H.C.* Increased risk of psoriasis following chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a population-based matched-cohort study // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 2. P. 289–294.
14. *Ильина С.А., Золотаренко А.Д., Пирузян А.Л. и др.* Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазическим процессом коже // *Технологии живых систем.* 2010. Т. 7. № 8. С. 38–44.
15. *Saxena V.N., Dogra J.* Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis // *Eur. J. Dermatol.* 2005. Vol. 15. № 5. P. 359–362.
16. *Saxena V.N., Dogra J.* Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial // *Eur. J. Dermatol.* 2010. Vol. 20. № 3. P. 329–333.
17. *Hebner C.M., Laimins L.A.* Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity // *Rev. Med. Virol.* 2006. Vol. 16. № 2. P. 83–97.
18. *Stanley M.* Immune responses to human papillomavirus // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. Suppl. 1. P. S16–22.
19. *Stanley M.A.* Immune responses to human papilloma viruses // *Indian J. Med. Res.* 2009. Vol. 130. № 3. P. 266–276.
20. *Favre M., Orth G., Majewski S. et al.* Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 110. № 4. P. 311–317.
21. *Pfister H.* Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 2003. № 31. P. 52–56.
22. *Weissenborn S.J., Höpfl R., Weber F. et al.* High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. № 1. P. 122–126.
23. *Majewski S., Jablonska S.* Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis // *Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 12. № 6. P. 721–728.
24. *Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H., Johnston A.* The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 2. P. 237–242.
25. *Козлова Е.С., Быков А.С., Кладова А.Ю., Куевда Д.А.* Изучение некоторых вирусно-бактериальных ассоциаций при псориазе // *Альманах клинической медицины.* 2007. № 15. С. 191–194.
26. *Фомина Е.С.* Ассоциация вирусов папилломы человека и стафилококков в формировании нарушений микрофлоры кожи при псориазе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 99 с.
27. *Mahe E., Bodemer C., Descamps V. et al.* High frequency of detection of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in children with psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 149. № 4. P. 819–825.

A role of infectious agents in pathogenesis of psoriasis

Ye.V. Dvoryankova¹, I.L. Sorkina², I.M. Korsunskaya¹, Ye.Yu. Pashchenko³, O.Yu. Olisova³, S.B. Tkachenko³

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Andrey Anatolyevich Lavrov, andrewchern@mail.ru

Etiology of psoriasis still remains unclear. In the meantime, genetic predisposition to psoriasis is considered as a proved fact. It is not infrequent that infectious diseases may trigger pathologic process in patients with genetic predisposition to psoriasis. Here we provide results of studies that confirm existence of a clear link between psoriasis and infectious diseases of the upper respiratory tract as well as a risk for development of psoriasis in patients with chronic rhinosinusitis.

Key words: psoriasis, bacterial and viral agents, human papilloma virus