

ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Переверзина Н.О.¹, Переверзина И.А.², Мацнева И.А.¹, Балакирев А.О.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, e-mail: natalia.pereverzina@gmail.com;

²ООО Медицинский центр «Русь» Отделение хирургии высоких технологий ЛОР-клиника, Ессентуки, e-mail: irina-pereverzina@yandex.ru

Псориаз представляет собой хроническое иммунно-опосредованное заболевание кожи, отрицательно влияющее на качество жизни. Анализ литературы свидетельствует о высокой распространенности у пациентов с данным кожным заболеванием различных патологий верхних дыхательных путей. Причина возникновения псориаза до сих пор не установлена, однако выделяют ряд факторов, которые могут провоцировать развитие болезни. К одним из таких эндогенных триггеров относят инфекции, вызванные стрептококком, золотистым стафилококком. Особенно часто у больных псориазом диагностируют хронический тонзиллит. В настоящее время влияние коморбидных состояний, а также роль бактериальной сенсибилизации, в том числе воздействие очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей, выяснена недостаточно. В статье приведены результаты исследований по изучению частоты встречаемости патологий верхних дыхательных путей у больных псориазом и их возможной роли в течение кожного заболевания. Также изложены современные литературные сведения по этой проблеме, приведены возможные методы терапии при установлении ассоциаций между данными патологиями.

Ключевые слова: псориаз, коморбидность, патологии верхних дыхательных путей, стрептококковая инфекция, хронический тонзиллит.

PATHOLOGY OF ENT-ORGANS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Pereverzina N.O.¹, Pereverzina I.A.², Matsneva I.A.¹, Balakirev A.O.¹

¹Sechenov University, Moscow. e-mail: natalia.pereverzina@gmail.com;

²Medicalclinic "Rus", Branch of High Technology Surgery ENT-clinic, Yessentuki, e-mail: irina-pereverzina@yandex.ru

Psoriasis is a chronic and immune-mediated skin disease with a considerable negative impact on quality of life. Analysis of the literature indicates a high prevalence in patients with this skin disease of various pathologies of the upper respiratory tract. The cause of psoriasis hasn't been established yet, however, there are many factors that can cause the development of the disease. To one of such endogenous triggers are infections caused by streptococcus, Staphylococcus aureus. Especially often in patients with psoriasis chronic tonsillitis is diagnosed. At present, the influence of comorbid conditions, as well as the role of bacterial sensitization, including the effects of foci of chronic infection of the upper respiratory tract, has not been elucidated. The article presents the results of studies on the frequency of occurrence of pathologies of the upper respiratory tract in patients with psoriasis and their possible role during the skin disease. Also literature information on this problem is presented, possible methods of therapy are given in establishing associations between these pathologies.

Keywords: psoriasis, comorbidity, pathologies of the upper respiratory tract, streptococcal infection, chronic tonsillitis.

Псориаз – это хронический воспалительный иммунозависимый генодерматоз много факториального генеза, который передается по доминантному типу с неполной пенетрантностью, характеризующийся усилением пролиферативной активности кератиноцитов с нарушением процессов кератинизации и развитием патологических процессов в коже, ногтях и суставах [1, 2]. Данная кожная патология по-прежнему остается одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной дерматологии, так как наблюдается учащение случаев регистрации тяжелых форм псориаза, которые нередко приводят к инвалидизации или летальным исходам [1]. Существует множество теорий

этиологии псориаза (генетическая, нейрогенная, иммунологическая, вирусная, обменная). Однако ни одна из гипотез не является общепризнанной.

Псориаз характеризуется сложностью патогенетических воспалительных механизмов, а также имеет ряд общих иммунологических признаков с другими сложными по патогенезу заболеваниями, такими как сахарный диабет, патологиями гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем, воспалительными явлениями в кишечнике и в ЛОР-органах [3, 4]. Большое внимание исследователей сосредоточено на взаимоотношении и взаимовлиянии различных патологических состояний, называемых коморбидными. Считается, что развитие коморбидностей основано на общности патогенеза заболеваний и не зависит от социальных, материальных и бытовых факторов. Обычно такие состояния имеют тенденцию увеличиваться с возрастом.

Целью данного обзора является оценка распространенности ЛОР-патологий у больных псориазом, изучение влияния коморбидных заболеваний верхних дыхательных путей на течение кожного процесса, выявление возможных механизмов коморбидностей между наиболее часто встречающимися патологиями.

Материалы и методы. Было изучено и проанализировано 25 публикаций, исследований по данной тематике. Сопутствующая патология устанавливалась на основании анамнестических данных, результатов клинического осмотра и лабораторных исследований, а также консультации других специалистов.

Результаты и их обсуждение. Анализ литературы свидетельствует о высокой распространенности патологий ЛОР-органов у больных псориазом. Из многочисленных исследований известно, что на развитие псориаза большое влияние оказывает тонзиллярная инфекция. Роль очаговой инфекции нередко подтверждается обнаружением высоких титров антистрептолизина, гемолитического стрептококка в миндалинах и положительной динамикой кожного процесса после удаления миндалин (тонзиллэктомии). Известно, что хронический тонзиллит создает предпосылки к развитию дерматозов. Это подтверждается довольно высокой частотой обнаружения хронического тонзиллита у больных с псориазом. Впервые эпидемиологическая связь между стрептококковой инфекцией и псориазом упоминается в 1916 году в отчете Winfield. Он указывает на случай возникновения псориаза после острого тонзиллита. С тех пор было проведено множество исследований по определению возможной коморбидности. Whyte H и Vaughman R в своем исследовании говорят об улучшении течения псориаза и уменьшении титров анти-стрептолизина O после тонзиллэктомии у трех пациентов с каплевидным псориазом [5]. Позже Nyfors A и др. провели неконтролируемое ретроспективное исследование по изучению влияния тонзиллэктомии на течение бляшечного вульгарного псориаза [6]. Пациенты наблюдались в

среднем 4,5 года после операции, у 39 % из которых имели значительное улучшение со стороны кожного состояния, у 22 % – без изменений, у 7 % – дерматоз ухудшился. В другом наблюдении Saita В и соавторы описывают эффект от тонзиллэктомии у двух сестер с каплевидным псориазом после перенесенной 1 неделю назад тяжелой ангины и вирусного заболевания [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**]. При этом обе девушки являлись носителями локуса В37 главного комплекса гистосовместимости, являющегося частью одного из гаплотипов риска псориаза. В течение 2 месяцев после операции была отмечена ремиссия у обеих сестер. None и соавторы провели неконтролируемое исследование на группе из 13 пациентов с устойчивой формой псориаза (7 – с хроническим, 6 – с каплевидным псориазом) [8]. Была выполнена тонзиллэктомия, после которой у 7 пациентов из группы наступила полная ремиссия, а у 3 наблюдалась положительная динамика кожного процесса. Позже в докладе Mc Millin и соавторов было подробно описано 2 случая течения псориаза при наличии хронического тонзиллита или рецидивирующего стрептококкового фарингита [9]. Как и в предыдущих сообщениях наблюдалось заметное улучшение динамики псориаза уже спустя 1 месяц после удаления небных миндалин. Ozawa А и др. провели многоцентровое ретроспективное исследование на 385 пациентах с генерализованным пустулезным псориазом [10]. Значительное улучшение дерматологического заболевания наблюдалось у 16,7 % пациентов после тонзиллэктомии, у 50 % тем не менее отмечался регресс гнойничковых высыпаний. В 2001 году Takahara М и соавторы наблюдали за 7 пациентами с псориазом в течение 2–9 лет после тонзиллэктомии [11]. Была отмечена ремиссия у 3 пациентов, уменьшение высыпаний на 80 % у двух пациентов, еще у двух – без изменений со стороны кожного процесса. Также авторы указывают на то, что до операции обострения тонзиллита ухудшали течение псориаза. Относительно недавно был опубликован доклад Thorleifsdottir и соавторов о проведенном ими контролируемом рандомизированном исследовании [12]. 29 пациентов наблюдались в течение 2 лет, 15 из них была проведена тонзиллэктомия. У 86 % пациентов отмечалось снижение площади псориазических поражений и индекса тяжести (PASI) на 30–90 %, что значительно отличалось от контрольной группы (процент улучшения в контрольной группе не указывается). Авторы полагают, что такое улучшение с уменьшением количества пептид-реактивных Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов, чего не отмечалось к контрольной группе. Кроме того, у пациентов, перенесших тонзиллэктомию, было выявлено снижение уровня интерлейкина-8 через 24 месяца, чего также не отмечалось в контрольной группе. Sigurdardottir и соавторы, а также Sakiyama Н. считают, что тонзиллэктомия способствует улучшению клинической картины псориаза и снижению дозировки применяемых медикаментов по поводу лечения данного кожного заболевания [13, 14]. В. Суханова и

соавторы провели обследование 80 пациентов с прогрессирующей стадией распространенного псориаза в возрасте 19–59 лет [15]. Высокая распространенность хронического тонзиллита была выявлена у 77,5 % больных кожным заболеванием, что указывает на возможную связь этих патологий. По мнению авторов, высокая обсеменённость бета-гемолитическим стрептококком группы А и пневмококком указывает на необходимость санации глотки у больных псориазом. В феврале 2017 года Loyal и соавторы опубликовали клинический случай устойчивого течения псориаза после стрептококкового фарингита у 19-летней женщины [16]. В течение 7 недель у пациентки наблюдались круглые эритематозно-сквамозные зудящие папулы и небольшие бляшки на конечностях, туловище, лице и кожи головы, клинически соответствующие каплевидному псориазу. В течение 6 месяцев отмечала 3 эпизода тонзиллита и 2 – стрептококкового фарингита примерно за 6–8 недель до обострения кожного процесса. Неэффективность терапии, распространение процесса (бляшечный псориаз) обуславливало проведение тонзиллэктомии. Спустя 1 месяц после операции улучшений не было, однако спустя 2 месяца отмечался регресс высыпаний, а спустя 3 месяца наблюдалось почти полное очищение кожных покровов. Считается, что на патогенез псориаза влияет множество факторов, в том числе множественные генетические полиморфизмы и окружающая среда, что также влияет и на проводимое лечение [17, 18]. Несмотря на то, что триггерный механизм стрептококковой инфекции не был точно выяснен, Loyal и соавторы высказывают предположение о «механизме мимикрии». Согласно этой теории стрептококки, обитающие на тонзиллярном эпителии, активируют интерферон-у-позитивные клетки, CD8+ - клетки кожи, запуская механизм подобный мимикрии. «Мимикрия» связана со сходством эпителиальных кератиноцитов 14, 16, 17 и белок М, который является фактором вирулентности стрептококка группы Lancefield A,C,G. Кератиноциты 16 и 17 особенно часто присутствуют в псориазных очагах, что приводит к молекулярному мимикрическому каскаду. В группах В, F стрептококков белок М отсутствует, поэтому не было показано, что они усугубляют течение псориаза. Стрептококковый М-белок является суперантигеном, который вызывает повышенный иммунный ответ и перекрестную реактивность с эпидермальными антигенами [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**, 19, 20]. В марте 2017 года Thorleifsdottir и соавторы опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования по данной проблеме [21]. 29 пациентов с бляшечным псориазом и обострениями кожного процесса в анамнезе, связанными со стрептококковой инфекцией, были распределены случайным образом на группы и наблюдались в течение 24 месяцев. 15 человек в группе № 1 после тонзиллэктомии и 14 – контрольная группа (№ 2). Ученые отмечают значительное улучшение в группе № 1. 87 % пациентов после тонзиллэктомии отметили, что процедура

была полезна. По мнению исследователей, удаление небных миндалин может улучшить качество жизни пациентов с бляшечным псориазом, снижает уровень стресса больных, положительно коррелирует с наблюдаемым клиническим улучшением при оценке с помощью PASI. Авторы считают, что данные их исследования и других ученых согласуются с гипотезой об аутоантигенах. Согласно гипотезе аутоантигены, представленные в связующих карманах HLA-CW*0602 на эпидермальных клетках, распознаются CD8+ Т-лимфоцитами и инфильтрирующими пораженный эпидермис [22]. Несмотря на отсутствие точного механизма коморбидности, риска хирургического вмешательства и послеоперационных осложнений, продолжительного периода восстановления, 87 % пациентов считали, что процедура оправдана. Один из 4 пациентов с сопутствующим псориатическим артритом (ПА) сообщил, что артрит меньше стал беспокоить после тонзиллэктомии. Интересно, что этот пациент был гомозиготным по HLA-CW*0602. На сегодняшний день существует очень мало исследований, изучающих возможную связь между ПА и стрептококковой инфекцией на миндалинах. ДНК, кодирующая 16S-рибосомальный РНК-ген стрептококков группы А, была обнаружена в крови и в синовиальной жидкости пациентов с ПА. Считается, что синовиальные Т-клетки у пациентов с ПА реагируют на стрептококковые антигены. Mallbris и соавторы одни из первых высказали предположение об ассоциации HLA-Cw*0602 с высокой распространенностью стрептококковой инфекции миндалин у больных псориазом [23]. По данным их исследования среди HLA-Cw*0602-положительных больных псориазом распространенность положительных на стрептококк мазков из горла была в два раза выше, чем у HLA-Cw*0602 – отрицательных пациентов. Ученые высказывают мнение о том, что стрептококки могут влиять на течение псориаза, не зависимо от его фенотипа. В последующем было проведено большое количество исследований данной проблемы. В 2016 году Thorleifsdottir и соавторы оценили влияние HLA-Cw*0602 после тонзиллэктомии у пациентов с псориазом [24]. Результаты показали, что у гомозигот по HLA-Cw*0602 (группа 1) отмечались улучшения после операции, в отличие от гетерозигот по данному признаку (группа 2) и пациентов HLA-Cw*0602 – отрицательных. Гомозиготы чаще отмечали обострения псориаза, связанные с инфекциями горла. Таким образом, все гомозиготы HLA-Cw * 0602 достигли по меньшей мере 75 % улучшения показателя PASI к 6-му месяцу и приблизились к 90 % улучшению показателя PASI к 12-му месяцу.

Как видно, большинство пациентов в исследованиях отмечали улучшение тяжести псориаза после тонзиллэктомии. Также пациенты указывали на длительные ремиссии по сравнению с периодом до операции. Однако отсутствуют исследования с долгосрочным наблюдением, чтобы определить продолжительность и степень пользы от тонзиллэктомии.

Кроме того, не следует забывать об осложнениях операции (кровотечения, инфекции, ларингоспазм, бронхоспазм, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, голосовые изменения). Антибиотикотерапия при лечении хронического тонзиллита не применяется, поскольку наиболее частый возбудитель – стрептококк – является внутриклеточной факультативной бактерией и поэтому не полностью уничтожается обычными антибиотиками, такими как пенициллин или эритромицин, не проникающими в клетки организма. Рифампицин и клиндамицин активны внутри клеток и способны уничтожать стрептококков. Однако эффект от такой терапии временный. Кроме того, после окончания приема антибиотиков происходит реколонизация бактерий и ухудшение течения заболевания. Также существует недостаток контролируемых клинических испытаний по лечению псориаза антибиотиками. Возможно, следует изучить роль консервативного лечения хронического тонзиллита в виде санации миндалин у больных псориазом.

Кроме хронического тонзиллита у больных псориазом выявляются такие патологии как хронический фарингит, искривление перегородки носа, вазомоторный ринит, нейросенсорная тугоухость [15].

Заключение. Таким образом, наиболее часто встречающимся ЛОР-заболеванием при псориазе является хронический тонзиллит. Изучение именно этих двух патологий сосредоточено основное внимание ученых. Тем не менее, необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования по оценке долгосрочных результатов. Было установлено, что наличие сопутствующей патологии верхних дыхательных путей обуславливает более длительное течение кожного заболевания, распространенность высыпаний, тяжесть и торпидность процесса, частое количество обострений, уменьшение времени ремиссии заболеваний. Также лечение кожного заболевания носило положительный эффект после устранения патологии ЛОР-органов, например, после тонзиллэктомии. Персонализированный подход к каждому пациенту диктует необходимость междисциплинарного подхода при терапии коморбидных патологий. Необходимо разностороннее изучение клинической картины основного и сопутствующих заболеваний, проведение комплексной диагностики нарушений, а также подбор рациональной терапии.

Список литературы

1. Терлецкий О.В. Псориаз и другие кожные заболевания: терапия, диета, рецепты блюд / О.В. Терлецкий. – СПб.: ДЕАН, 2010. – С. 384–15.
2. Терлецкий О.В. Психологические проблемы у больных псориазом / О.В. Терлецкий // Церковь и медицина: церковный медицинский журнал. – 2011. – № 7. С. 103–10.

3. Li. K., Armstrong A.W. A Review of Health Outcomes in Patients with Psoriasis // *Dermatol Clin.* 2012; (30). P. 61–72.
4. Gottlieb B.A., Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis // *The American Journal of Medicine.* 2009; 122 (12): 1150. e1–1150.e9.
5. Whyte H., Baughman R. Acute guttate psoriasis and streptococcal infection // *Arch Dermatol.* 1964; 89:350–356.
6. Nyfors A., Rasmussen P.A., Lemholt K., Eriksen B. Improvement of recalcitrant psoriasis vulgaris after tonsillectomy // *The Journal of laryngology and otology.* 1976; 90(8):789–94.
7. Saita B., Ishii Y., Ogata K., Kikuchi I., Inoue S., Naritomi K. Two sisters with guttate psoriasis responsive to tonsillectomy: case reports with HLA studies // *The Journal of dermatology.* 1979; 6(3):185–9.
8. Hone S.W., Donnelly M.J., Powell F., Blayney A.W. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy // *Clinical otolaryngology and allied sciences.* 1996; 21(6):546–7.
9. Mc Millin B.D., Maddern B.R., Graham W.R. A role for tonsillectomy in the treatment of psoriasis? // *Ear, nose, & throat journal.* 1999; 78(3):155–8.
10. Ozawa A., Ohkido M., Haruki Y., Kobayashi H., Ohkawara A., Ohno Y., et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan // *The Journal of dermatology.* 1999; 26(3):141–9.
11. Takahara M., Bando N., Imada M., Hayashi T., Nonaka S., Harabuchi Y. Efficacy of tonsillectomy on psoriasis and tonsil histology [in Japanese] // *Nihon. Jibiinkoka. Gakkai. Kaiho.* 2001; 104:1065-1070.
12. Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Sigurdsson M.I., Petersen H., Arnadottir S., Gudjonsson J.E., Johnston A., Valdimarsson H. 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(10):5160-5165.
13. 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.* 68(2), 2013:237-242.
14. Sakiyama H., Kobayashi S., Dianzani U., Ogiuchi H., Kawashima M., Uchiyama T., Yagi J. Possible involvement of T cell co-stimulation in pustulosis palmaris et plantaris via the induction of inducible co-stimulator in chronic focal infections // *J. Dermatol Sci*, 50(3), 2008: 197-207.
15. Суханова Е.В., Орлов Е.В., Арнольдов С.В. Распространенность патологии лор-органов у больных псориазом / Е.В. Суханова, Е.В. Орлов, С.В. Арнольдов // *Известия Самарского научного центра РАН.* – 2015. – № 2-2. – С. 389-391.

16. Loyal J., Flores S., Alikhan A. Resolution of psoriasis after tonsillectomy // *Dermatol Online J.* 2017; 16; 23(2).
17. Elder J.T., Bruce A.T., Gudjonsson J.E. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology // *J. Invest Dermatol.* 2010; 130:1213–1226.
18. Suarez-Farinas M., Shah K.R., Haider A.S. et al. Personalized medicine in psoriasis: developing a genomic classifier to predict histological response to Alefacept // *BMC Dermatol* 2010; 10:1.
19. Simoes J.F., Ribeiro J., Ferreira B.R., Paiva S. The role of tonsillectomy in psoriasis treatment // *BMJ Case Rep* (accessed Jan. 30, 2015).
20. Wu W., Debbaneh M., Moslehi H. et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review // *J. Dermatolog Treat.* 2014; 25:482–6.
21. Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Sigurdsson M.I., Petersen H., Gudjonsson J.E., Johnston A., Valdimarsson H. Patient-reported Outcomes and Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Treated with Tonsillectomy: A Randomized Controlled Trial // *Acta DermVenereol.* 2017; 97(3):340–345.
22. Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Gudjonsson J.E., Johnston A. Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry // *Trends Immunol.* 2009; 30: 494–501.
23. Mallbris L., Wolk K., Sánchez F., Stahle M. HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study // *BMC Dermatol.* 2009, 29;9:5.
24. Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Petersen H., Sigurdsson M.I., Gudjonsson J.E., Johnston A., Valdimarsson H. HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy: A prospective case series // *J. Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):889-896.