

Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно?

А.А. Арсеньева, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Псориаз – это хроническое неинфекционное иммуноопосредованное заболевание кожи, которое представляет собой важную проблему для современной медицины. В мире более 60 млн человек страдают псориазом. Это заболевание ухудшает качество жизни пациентов, может привести к развитию депрессии, социальной изоляции и инвалидизации пациентов. Несмотря на многолетнюю историю изучения псориаза, продолжаются научные исследования, открывающие новые механизмы патогенеза. Псориаз связан с генетическими нарушениями и с триггерными (пусковыми) факторами внешней и внутренней среды. Заболевание является сложным и многофакторным. Различные иммунозависимые клетки, цитокины, интерлейкины принимают участие в патогенезе псориаза. Опубликованы многочисленные научные работы, посвященные патологическим изменениям микробиоты кожи и кишечника у пациентов с псориазом. Ось «кишечник – кожа» – это новая концепция взаимодействия между кожными заболеваниями и микробиомом через воспалительные медиаторы, метаболиты и кишечный барьер. Исследователями было показано, что нарушения баланса микробиома кишечника ассоциированы с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз. Представляют интерес эксперименты на лабораторных животных, например изучение мышиных моделей развития псориаза. Важную роль играет сопутствующая коморбидная патология, особенно метаболические заболевания. Ряд авторов изучили взаимосвязь псориаза с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени, ожирением, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек. Несмотря на многочисленные исследования, проблема псориаза актуальна до сих пор, и не потеряет актуальности в будущем. В данном описательном обзоре литературы рассмотрены современные изученные механизмы этиологии и патогенеза, влияние кожной и кишечной микрофлоры, а также коморбидности на течение псориаза.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, микробиом кожи, микробиом кишечника, аутоиммунные заболевания, коморбидность, метаболический синдром

Для цитирования: Арсеньева АА. Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно? *Медицинский совет.* 2025;19(2):82–90. <https://doi.org/10.21518/ms2025-076>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything?

Antonina A. Arsenyeva, <https://orcid.org/0000-0002-7933-3515>, a.a.arseneva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Psoriasis is a chronic non-infectious immune-mediated skin disease, which is an important problem for modern medicine. More than 60 million people in the world suffer from psoriasis. This disease worsens the quality of life of patients, can lead to the development of depression, social isolation and disability of patients. Despite the long history of psoriasis studies, scientific research continues to discover new mechanisms of pathogenesis. Psoriasis is associated with genetic disorders and trigger factors of the external and internal environment. The disease is complex and multifactorial. Various immune-dependent cells, cytokines, interleukins are involved in the pathogenesis of psoriasis. Numerous scientific papers have been published on pathological changes in the skin and intestinal microbiota in patients with psoriasis. The “gut-skin” axis is a new concept of the interaction between skin diseases and the microbiome through inflammatory mediators, metabolites and the intestinal barrier. Researchers have shown that disturbances in the balance of the intestinal microbiome are associated with autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, and psoriasis. Experiments on laboratory animals are of interest, for example, the study of mouse models of psoriasis development. An important role is played by concomitant comorbid pathology, especially metabolic diseases. A number of authors have studied the relationship of psoriasis with metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, arterial hypertension, and chronic kidney disease. Despite numerous studies, the problem of psoriasis is still relevant and will not lose relevance in the future. This scoping literature review examines the modern studied mechanisms of etiology and pathogenesis, the influence of skin and gut microflora, as well as comorbidity on the course of psoriasis.

Keywords: psoriasis, pathogenesis, skin microbiome, gut microbiome, autoimmune diseases, comorbidity, metabolic syndrome

For citation: Arsenyeva AA. Psoriasis – complex mechanisms of pathogenesis and comorbidity: Do we know everything? *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(2):82–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-076>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз (ПсО) – хроническое иммуноопосредованное пролиферативное и воспалительное заболевание кожи [1]. Более 60 млн человек во всем мире страдают ПсО, при этом распространенность в конкретной стране варьируется от 0,05% населения на Тайване до 1,88% – в Австралии. ПсО чаще встречается в районах с высоким доходом и в странах с демографически старым населением [2, 3]. По данным A. Raharja et al. 2021 г., в Великобритании ПсО затрагивает 1,52% населения в целом [3]. В Российской Федерации в 2021 г. распространенность заболевания составила 243,7 случая на 100 тыс. населения [4].

Существует несколько подтипов ПсО, но бляшечный тип является наиболее распространенным и присутствует на туловище, конечностях и коже головы. Бляшечный ПсО характеризуется эритематозными бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками, особенно на разгибательных поверхностях, коже головы и пояснично-крестцовой области. ПсО неизлечим, болезнь то усиливается, то ослабевает [1].

Потеря иммунологической толерантности при ПсО является результатом тесного взаимодействия между генетическими факторами и триггерами окружающей среды. Токсины, инфекции, дисфункции иммунного гомеостаза и пищевые компоненты могут оказывать влияние на иммунную систему организма [5]. К пусковым механизмам (триггерам) ПсО относятся внешние и внутренние факторы риска. К внешним относятся инфекции, травмы кожи, образ жизни, влажность, холодная погода и загрязнение воздуха. Внутренние факторы включают дисбаланс микробиоты, стресс, нарушение регуляции липидного обмена и нарушение регуляции половых гормонов [6]. Выявление триггеров и раскрытие их механизма имеют решающее значение для разработки новых методов лечения или вмешательств при ПсО [6].

Важным негативным моментом влияния ПсО на пациентов является снижение качества жизни. По оценкам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study), в 2016 г. во всем мире ПсО стал причиной 5,6 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability-Adjusted Life-Years, DALY) для всех возрастов, что как минимум в три раза превышает показатель DALY для воспалительных заболеваний кишечника [7]. Так, P.A. Nair и T. Badri в 2023 г. отмечено, что у многих пациентов с ПсО развивается депрессия из-за низкого качества жизни [1]. В работе шведских исследователей J.M. Norlin et al. 2024 г. доказано, что у лиц с генерализованным пустулезным ПсО наблюдается значительное ухудшение как общего, так и дерматологически-специфического качества жизни [8]. Как было показано Е.Ю. Логиновой с соавт. в 2020 г., 37% пациентов с псориатическим артритом (ПсА) имеют стойкую утрату трудоспособности [9]. По данным Регистра пациентов с ПсО Российского общества дерматовенерологов и косметологов, И.М. Сон и Е.В. Богдановой в 2024 г. была проанализирована выборка пациентов (возраст 18 лет и старше, общий размер выборки 3 276 пациентов, из них 865 (26,4%) пациентов с ПсА). Авторами выявлено, что доля инвалидов среди пациентов с ПсО и ПсА

выше (36% по всем причинам, 21% – по причине ПсО или ПсА), чем среди пациентов с ПсО без ПсА (4% по всем причинам, 1,5% – по причине ПсО) [10]. Таким образом, стойкая утрата трудоспособности и инвалидизация пациентов может развиваться как следствие тяжелого ПсО.

Важную роль в патогенезе ПсО играет микрофлора кожи и кишечника. Микробиом кожи состоит из различных микроорганизмов, которые участвуют во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Кожа действует как физический и иммунологический барьер против внешних раздражителей, включая патогены и физические повреждения. Нарушение регуляции микробиома кожи из-за генетических и экологических факторов играет значительную роль в развитии ПсО [11]. Изменения в локальном микробиоме кишечника могут взаимодействовать с гомеостазом кожи, влияя на системные иммуномодулирующие механизмы [12]. Доказана связь ПсО с кардиометаболическими заболеваниями, желудочно-кишечными заболеваниями, заболеваниями почек, злокачественными новообразованиями, инфекциями и расстройствами настроения. Общие воспалительные пути, клеточные медиаторы, генетическая восприимчивость и общие факторы риска способствуют полиморбидности [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников для нашего описательного обзора литературы проводился по электронным базам данных PubMed, eLIBRARY, Scopus. Были проанализированы научные статьи, размещенные в этих электронных базах данных до 30 сентября 2024 г. Ключевые слова для поиска литературы: «псориаз», «этиология», «патогенез псориаза», «коморбидность псориаза», «микробиом», «аутоиммунные заболевания», «кератиноциты». В поиске использовали название, аннотацию, ключевые слова и полный текст научных статей. Поиск охватывал клинические и эпидемиологические исследования, а также описательные и систематические обзоры литературы. Из анализа исключались авторефераты диссертаций, тезисы конгрессов и конференций, а также работы, в которых были представлены неполные данные. Информация в нашей научной статье получена из ранее проведенных исследований.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

Патогенез ПсО – сложный и многофакторный, при этом генетика является основным фактором, особенно у пациентов с ранним (возраст моложе 40 лет) бляшечным ПсО. Это было продемонстрировано близнецовыми, семейными и крупномасштабными исследованиями на популяционном уровне, при этом вклад наследственности оценивался в 60–90% [14].

В работе R.C. Dascălu et al. 2024 г. отмечено, что сложная структура патогенеза ПсО связана с синергетическим эффектом иммунных клеток, аутоантигенов и факторов внешней среды [15]. Известно, что провоцирующие факторы, такие как ожирение, стресс, бета-блокаторы, курение и литий, усугубляют ПсО [3]. Согласно современным

научным исследованиям, ПсО является патологией, опосредованной Т-клетками, с избыточной продукцией интерлейкина (IL)-17 из-за стимуляции IL-23. Основным эффектом IL-23 и IL-17, сильно влияющий на воспалительный паттерн, устанавливаемый во время активности заболевания, рассматривается как непрерывное сохранение провоспалительного ответа и активации и пролиферации кератиноцитов, которые приводят к развитию псориазных поражений [16, 17].

В настоящее время с помощью полногеномных ассоциативных исследований идентифицировано более 60 локусов восприимчивости [3, 14]. Сложное взаимодействие между Т-клетками, дендритными клетками и кератиноцитами, вероятно, лежит в основе патофизиологии ПсО, при этом ось IL-23/IL-17 является центральным звеном иммунной активации, хронического воспаления и пролиферации кератиноцитов [18].

Основной особенностью кожи млекопитающих (в т. ч. кожи человека) являются волосяной фолликул, межфолликулярный эпидермис и сальные железы, все из которых образуют пило-сальные единицы. Эпидермальный защитный слой подвергается упорядоченному запрограммированному процессу пролиферации и дифференциации, в конечном итоге завершающемуся образованием ороговеющей оболочки, состоящей из безъядерных корнеоцитов. Эти окончательно дифференцированные клетки циклически отшелушиваются, и этот процесс регулируется посредством индукции или репрессии генов комплекса эпидермальной дифференцировки (EDC). Эти гены, охватывающие область 2 Мб человеческой хромосомы 1q21, играют решающую роль в развитии эпидермиса посредством различных механизмов. Каждый из этих механизмов использует уникальный фактор ремоделирования хроматина или эпигенетический модификатор. Эти факторы действуют, чтобы регулировать эпидермальную дифференцировку по отдельности и/или в комбинации. Такое заболевание, как ПсО, демонстрирует отклонения в пролиферации и дифференциации отчасти из-за дисрегуляции этих эпигенетических механизмов [19].

Чрезмерный иммунный ответ играет решающую роль в связи между ПсО и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это основано на гипотезе «псориазного марша» (“psoriatic march”), предложенной W.H. Boehncke в 2018 г. Эта гипотеза постулирует, что ПсО считается системным воспалительным состоянием из-за повышенных уровней различных системных биомаркеров, которые он генерирует. Возникает резистентность к инсулину, о чем свидетельствует тест HOMA-IR, и последующая эндотелиальная дисфункция. Нарушение функции эндотелия приводит к повышенной жесткости сосудов из-за снижения продукции оксида азота, инсулинозависимого процесса. Это служит первым шагом атеросклероза. Резистентность к инсулину нарушает эпидермальный гомеостаз, способствуя пролиферации и снижению дифференциации кератиноцитов, тем самым способствуя повышенному образованию псориазных поражений [20].

Более того, по мнению M.S. Garshick et al. (2021), увеличение выработки цитокинов, вторичное по отношению

к чрезмерному иммунному ответу при ПсО, напрямую вызывает повреждение эндотелия и способствует развитию нестабильной атеросклеротической бляшки, характеризующейся повышенным захватом липидов макрофагами при образовании пенистых клеток [21].

ПСОРИАЗ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

ПсО имеет наследственный компонент, приводящий к примерно 17,7% распространенности среди родственников первой степени родства [22]. За последние годы большое количество данных о генетической характеристике было получено с использованием подхода GWAS.

Исследования ассоциаций по всему геному (Genome-wide association studies, GWAS) вместе с анализом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NSG) дали целостное представление о патогенных путях ПсО, на которые сильное влияние оказывают геномные изменения (полиморфизмы отдельных нуклеотидов (Single nucleotide polymorphisms, SNP), вариации числа копий (copy number variations, CNV) и эпигенетические изменения, а также другие возможные терапевтические варианты [23].

R.P. Nair et al. в 2009 г. с помощью GWAS идентифицировали десять локусов с наиболее доказанной ассоциацией от PSORS1 до PSORS10. Зарегистрированные данные указывают на обширное вмешательство нескольких генов, включая те, которые связаны с функциональностью кожного барьера, гены, связанные с адаптивным иммунитетом, особенно CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, и гены, которые относятся к области главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) на хромосоме 6 [24]. Клинические тесты идентифицировали PSORS2 на хромосоме 17q. Был изучен CARD14 (белок 14, содержащий домен рекрутирования каспазы), как связанный с ПсО. CARD14, высоко экспрессируемый в кератиноцитах, демонстрирует последующее активирующее действие на NF-κB и повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов [25–27]. Еще два гена, *SLC9A3R1* и *NAT9*, связанные с ПсО, были обнаружены на хромосоме 17q и отвечают за связывание фактора транскрипции RUNX1, напрямую коррелирующее с функциональностью Т-клеток [28, 29]. PSORS4 находится на хромосоме 1q21 и связан с наличием генов *LCE* (генов поздней ороговеющей оболочки), поскольку делеция *LCE3B* и *LCE3C* тесно связана с ПсО. Экспрессия этого белка значительно увеличивается в псориазных поражениях [30, 31].

По мнению R. Queiro et al. (2016), значительное влияние на развитие как ПсО, так и ПсА оказывает SNP rs4349859, расположенный в гене *HLA-B*, связанном с *HLA-B*27*. Наличие *HLA-B*27* предсказывает развитие определенных будущих характеристик ПсА, таких как дактилит, аксиальное поражение, а также более тяжелое течение заболевания, особенно в случаях с ранним началом [32].

По данным P. Di Meglio et al. за 2014 г., примерно треть генетического воздействия на развитие ПсО связано с областью MHC, с генетическими локусами, расположенными

на хромосоме 6. Самый значительный генетический фактор ПсО, PSORS1, был идентифицирован в сайте МНС I, где человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)-Cw-6 считался вариантом риска PSORS1.

PSORS1 находится в пределах критической области размером 300 кб в МНС, где исследования выявили около пятнадцати генов, тесно связанных с ПсО. Зарегистрированные данные указывают на то, что HLA-C является наиболее вероятным геном PSORS1 [33].

В работе P.E. Stuart et al. 2015 г. было показано, что генетический сегмент МНС, расположенный на коротком плече хромосомы 6, содержит многочисленные аллели или гаплотипы HLA класса I. Эти варианты связаны с повышенной восприимчивостью к ПсО и также коррелируют с различными клиническими характеристиками этого состояния. Несколько генетических регионов связывают ПсО с ПсА, например HLA-C*06:02; этот аллель демонстрирует большую устойчивость к ПсО, по сравнению с его ассоциацией с ПсА, и, кроме того, этот аллель связан с ранним началом ПсО и длительным интервалом между началом кожных проявлений и поражением суставов [22].

По данным S. Singh et al. за 2019 г., аллель риска HLA-Cw0602*, присутствующий у 10–15% общей популяции, вносит в 20-кратный более высокий риск развития ПсО и, как доказано, присутствует примерно у 60% пациентов с ПсО. Он был выявлен преимущественно у молодых людей с семейным анамнезом ПсО, где различные инфекции, в основном стрептококковые, вызывают первые поражения. Более того, у людей с гомозиготным аллелем HLA-Cw0602* риск ПсО был в пять раз выше, чем у гетерозиготных [34]. Исследование, опубликованное в 2021 г. B. Temel et al., включавшее 124 пациента с ПсО, целью которого было установить возможную корреляцию между позитивностью HLA-Cw0602* и ответом на лечение, показало более низкий ответ для случаев с этим аллелем риска [35].

В 2023 г. N. Dand et al. были опубликованы результаты крупного метаанализа (18 GWAS, включающих 36 466 случаев и 458 078 контролей). Авторы выявили 109 различных генетических локусов восприимчивости к ПсО, включая 45, которые ранее не были описаны. К ним относятся варианты восприимчивости в локусах, в которых закодированы терапевтические мишени IL17RA и AHR, и вредные кодирующие варианты, поддерживающие потенциальные новые лекарственные мишени (включая STAP2, CPVL и POU2F3). Авторы провели транскриптомное ассоциативное исследование для выявления регуляторных эффектов вариантов восприимчивости к ПсО и сопоставили их с профилями экспрессии отдельных клеток в пораженной ПсО коже, подчеркнув роль транскрипционной регуляции развития кроветворных клеток и эпигенетической модуляции сигнализации интерферона в патогенезе ПсО [36].

Хотя научные исследования подтвердили генетическое влияние на ПсО, они не зафиксировали никаких доказательств того, что какой-либо один генетический вариант может инициировать появление заболевания; требуется вмешательство нескольких генетических мутаций, а также других патогенных путей [15].

ПСОРИАЗ И НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ

Кожа имеет обширный микробиом, который при нарушениях может привести к нарушениям иммунорегуляторных процессов [15, 19]. Многочисленные исследования сообщили об изменениях в микробиоме кожи при различных патологиях, включая ПсО. Анализ образцов как из пораженных, так и из непораженных областей кожи пациентов, наряду с пробами у здоровых людей, способствовал изучению патогенеза ПсО во взаимосвязи с микробиотой кожи [15].

В 2008 г. Z. Gao et al. выявили, что *Firmicutes* был самым многочисленным типом, населяющим псориазическую кожу, а *Actinobacteria* наиболее часто встречался в непораженных образцах от пациентов с ПсО [37].

Исследование, опубликованное A. Fahlén et al. в 2012 г., показало, что было три значимых микроорганизма, присутствующих как в нормальной, так и в псориазической коже, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, а также был выявлен значительно более высокий уровень *Proteobacteria* при ПсО по сравнению с контрольной группой [38].

В 2013 г. A.V. Alekseyenko et al. проанализировали пораженные и непораженные образцы кожи 54 пациентов с ПсО и 37 контрольных лиц и установили связь между высоким количеством *Firmicutes* и *Actinobacteria* в микрофлоре кожи и ПсО. Кроме того, у пациентов с ПсО в микрофлоре кожи были значительно повышены *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, как в поражениях, так и в образцах здоровой кожи пациентов с ПсО, наряду с уменьшением других таксонов, включая *Cupriavidus*, *Methylobacterium* и *Schlegella*. Авторы считают, что ПсО вызывает изменения микробиоты как в месте поражения, так и на системном уровне. Эти различия в структуре микробного сообщества у пациентов с ПсО потенциально имеют патофизиологическое и диагностическое значение [39].

H.W. Chang et al. в 2018 г. провели анализ бактериальных сообществ кожи 28 пациентов с ПсО и 26 здоровых людей, отобранных на шести участках тела. Исследования на мышах были использованы для изучения дермальных микробно-иммунных взаимодействий видов бактерий, выявленных в исследовании. Авторы доказали, что псориазический микробиом кожи отличается повышенным разнообразием и пониженной стабильностью по сравнению с микробиомом здоровой кожи. Потеря стабильности микробного сообщества и снижение иммунорегуляторных бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, может привести к более высокой колонизации патогенами, такими как *Staphylococcus aureus*, что может усугубить кожное воспаление, опосредованное Th17 [40].

Другое релевантное исследование, опубликованное A. Tett et al. в 2017 г., с использованием высокоразрешающей метагеномики для характеристики микробиома псориазической и неизмененной кожи у 28 пациентов продемонстрировало, что бактерии рода *Staphylococcus* значительно более многочисленны на пораженной коже по сравнению с непораженной кожей [41].

N. Fyhrquist et al. в 2019 г. проанализировали микробную популяцию кожи у пациентов с атопическим дерматитом или ПсО. Авторы обнаружили, что атопический

дерматит и ПсО характеризуются нарушением микробиома кожи и отличаются от состава микробиома здоровых людей. Атопический дерматит был связан с преобладанием одного вида (*Staphylococcus aureus*). Напротив, ПсО характеризовался сопутствующими сообществами микробов со слабыми ассоциациями с экспрессией генов, связанных с заболеванием [42].

С. Quan et al. в 2020 г. было показано, что псориазные поражения характеризуются более высокой бактериальной нагрузкой и дисбалансом между *Propionibacterium* и *Corynebacterium*. Используя количественную полимеразную цепную реакцию и секвенирование 16S рРНК, авторы проанализировали профили кожной микробиоты в контрольной группе, непораженной коже и псориазных поражениях. Высокая бактериальная нагрузка была выявлена в псориазных поражениях по сравнению с непораженной кожей и контрольной группой. Наблюдался дисбаланс между *Propionibacterium* и *Corynebacterium* в псориазной коже. В псориазных поражениях наблюдалась более высокая доля *Corynebacterium* и более низкая доля *Propionibacterium* по сравнению с непораженной кожей и контрольной группой. Количество *Corynebacterium* коррелировало с тяжестью местных поражений [43].

Помимо различных видов бактерий, вирусные инфекции, включая вирус папилломы человека или грибы, такие как *Candida albicans* или *Malassezia*, были взаимосвязаны с ПсО. Кроме того, *Candida albicans* активирует дендритные клетки через свой лиганд, бета-глюкан, тем самым вызывая выработку IL-36α с дальнейшим развитием фенотипа ПсО [44].

По данным S.H. Vijaya Chandra за 2021 г., ПсО ассоциирован со специфической грибковой микрофлорой кожи. Представляет интерес липофильный и липидозависимый комменсальный дрожжевой грибок *Malassezia*.

Malassezia – род грибов, в настоящее время включающий 18 видов и многочисленные функционально различные штаммы, являются липидозависимыми базидиомицетовыми дрожжами и неотъемлемыми компонентами микробиома кожи. Известна высокая доля *Malassezia* в микробиоме кожи. За последнее десятилетие многочисленные исследования выявили не только повсеместное распространение *Malassezia* на коже, но и патогенную роль при себорейном дерматите, ПсО, болезни Крона. Интересно, что этот грибок в зависимости от состояния иммунной системы может играть роль комменсала, патогена или защитника [45].

В исследовании N. Kanda et al. за 2002 г. у пациентов с ПсО были обнаружены Т-клетки, реагирующие на *Malassezia*, и антитела против *Malassezia* в пораженной ПсО коже, но не у здоровых субъектов [46].

Кроме того, по данным E. Gomez-Moyano et al. (2014), *Malassezia globosa* был наиболее часто выделяемым видом во время обострения ПсО. Образцы, взятые с кожи головы 40 пациентов с ПсО и такого же количества здоровых людей, были исследованы при прямом микроскопическом исследовании и культивированы на модифицированном агаре Диксона. Микроскопическое исследование псориазных чешуек кожи головы было положительным у 75% пациентов, в то время как оно было положительным

только у 30% здоровых субъектов ($p = 0,003$). Половина культур от здоровых субъектов не показала роста колоний на агаре по сравнению с 15% пациентов с ПсО. При обострении ПсО псевдогрибы наблюдались у 40% пациентов, *M. globosa* была выделена у 45% пациентов, а *M. restricta* – у 30% пациентов. В группе пациентов со стабильным поражением, без обострения ПсО в предыдущие недели псевдогрибы не наблюдались, *M. globosa* не была выделена, *M. restricta* была выделена у 10%, и посевы были отрицательными у 15%. Таким образом, авторы доказали, что виды *Malassezia* являются неотъемлемой частью нормальной кожной микрофлоры у людей, однако во время эпизодов обострения заболевания присутствие этих дрожжей, и особенно *M. globosa*, увеличивалось [47].

A. Fabisiak et al. (2016) считают, что увеличение LL-37, кателицидинового антимикробного пептида, играющего важную роль в продукции IFN-α, иницировании и сохранении псориазных поражений, может происходить после колонизации кожи *Malassezia* [48].

ПСОРИАЗ И НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиом кишечника объединяет большое количество типов бактерий, представленных в основном *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, а также вирусы, грибы, простейшие и археи, поддерживающие симбиотический статус с хозяином, на который сильно влияют возраст, генетика, пищевые привычки и внешние факторы окружающей среды [15].

По данным M. Sikora et al. (2020), дисбактериоз кишечника связан с развитием ПсО. Ось «кишечник – кожа» – это новая концепция взаимодействия между кожными заболеваниями и микробиомом через воспалительные медиаторы, метаболиты и кишечный барьер [49]. Нарушения баланса микробиома кишечника ассоциированы с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, ПсО [15].

Нарушения в микробиоме кишечника (уменьшение *Bacteroidetes* и увеличение *Faecalibacterium*) могут способствовать повышенному риску метаболических и аутоиммунных состояний, которые могут иницировать или поддерживать воспалительный статус, активируя обострение ПсО [50].

Исследование профилирования кишечной микробиоты, о котором сообщили Y.J. Chen et al. в 2018 г., показало, что *Ruminococcus* и *Megasphaera* из рода *Firmicutes* были наиболее распространенными при ПсО, на фоне снижения обилия *Bacteroidetes*. Было отмечено изменение функциональных генов и метаболических путей, включающих бактериальный хемотаксис, транспорт углеводов, кобаламина и железа, в фекальной микробиоте пациентов с ПсО [51].

Исследование, проведенное F.M. Codoñer et al. в 2018 г. на 52 пациентах с ПсО, показало, что полученный микробиом был отмечен увеличением *Faecalibacterium* и уменьшением *Bacteroides*, с более высокими значениями *Akkermansia* и *Ruminococcus genera* по сравнению с контрольной группой [52].

Изменения кишечной микрофлоры, наблюдаемые у пациентов с ПсО, относительно схожи с изменениями,

выявленными у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Отмечается обилие *Actinobacteria* и *Firmicutes* в сочетании с соотношением *Firmicutes* к *Bacteroides*, представляющим модель измененного эпителиального барьера кишечника [15].

L. Huang et al. в 2019 г. было проведено исследование для определения микробного состава фекалий пациентов с ПсО. Образцы фекалий от 35 пациентов с ПсО и 27 здоровых лиц были секвенированы с помощью 16S рПНК, а затем проанализированы. Авторы обнаружили, что микробиота группы ПсО (относительное обилие *Firmicutes* и *Bacteroidetes*) отличалась от микробиоты здоровой группы [53].

В работе J. Shapiro et al. 2019 г. были получены сходные результаты. Целью этой работы было охарактеризовать микробиом кишечника пациентов с активным ПсО по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с ПсО наблюдалось значительное увеличение *Firmicutes* и *Actinobacteria* по сравнению с контрольными лицами [54].

Z. Zákostelská et al. в 2016 г. проанализировали связь между микробиотой, Т-клетками и образованием псориазных поражений в мышинной модели ПсО, индуцированной имиквимодом. Чтобы изучить роль микробиоты, авторы вызвали воспаление кожи у безмикробных (GF), леченных антибиотиками широкого спектра действия (АТВ) или обычных (CV) мышей BALB/c и C57BL/6. Было выявлено, что как мыши, выращенные в условиях GF в течение нескольких поколений, так и мыши CV, леченные АТВ, были более устойчивы к воспалению кожи, вызванному имиквимодом, чем мыши CV. Лечение АТВ резко изменило разнообразие кишечных бактерий, которое оставалось стабильным после последующего применения имиквимода; лечение АТВ привело к существенному увеличению *Lactobacillales* и значительному снижению *Coriobacteriales* и *Clostridiales*. Более того, по сравнению с мышами CV, имиквимод вызывал более низкую степень локальной и системной активации Th17 как у мышей, получавших GF, так и у мышей, получавших АТВ. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечника контролирует воспаление кожи, вызванное имиквимодом, изменяя реакцию Т-клеток [55].

Z. Stehlikova et al. в 2019 г. показали, что пероральное лечение широким спектром антибиотиков (MIX) или метронидазолом (MET) в одиночку смягчает тяжесть воспаления кожи за счет снижения иммунного ответа Th17 у обычных мышей. Авторы также оценили эффект MIX в той же модели в условиях отсутствия микробов (GF). У мышей GF, получавших MET, не наблюдалось более легких признаков воспаления кожи, вызванного имиквимодом (IISI), что подтверждает вывод о том, что терапевтический эффект опосредован изменениями в составе микробиоты. Более того, по сравнению с контрольной группой, у мышей, получавших MIX, было значительно большее количество *Lactobacillus* в кишечнике и на коже. У мышей, получавших MET, наблюдалось значительно более высокое содержание родов *Bifidobacterium* и *Enterococcus* как на коже, так и в кишечнике, а также *Parabacteroides distasonis* в кишечнике.

Кроме того, мыши GF и мыши, моноколонизированные либо *Lactobacillus plantarum*, либо сегментированными нитчатыми бактериями (SFB), были более устойчивы к IISI, чем обычные мыши. Интересно, что, по сравнению с мышами GF, IMQ вызывал более высокую степень системной активации Th17 у мышей, моноколонизированных SFB, но не *L. plantarum*. Полученные данные свидетельствуют о том, что кишечная и кожная микробиота напрямую регулирует IISI и подчеркивают важность микробиоты в патогенезе ПсО [56].

Отсутствие микробиоты кишечника или ее изменение снижает провоспалительный ответ Т-клеток и снижает тяжесть кожного воспаления. Повышенная проницаемость эпителия после хронического воспаления, вызванного дисбактериозом кишечника, является одним из основных механизмов нарушения состояния кожи [15].

Двунаправленная связь между микробиотой кишечника и слизистыми эпителиальными клетками, напрямую влияющая на защитный и функциональный статус, обусловлена специфическими метаболитами или иммуномодулирующими факторами, среди которых короткоцепочечные жирные кислоты, ретиноевая кислота и полисахарид А, как результат ферментации неперевариваемых субстратов, сложных полисахаридов и неперевариваемых олигосахаридов микроорганизмами толстой кишки [54].

Таким образом, существует значимая связь между изменениями в составе кишечной микрофлоры и ПсО, однако между исследованиями наблюдается высокая гетерогенность. Необходимы более унифицированные методологические стандарты в крупномасштабных исследованиях для понимания вклада микробиоты в патогенез ПсО и ее модуляции в качестве потенциальной терапевтической стратегии [49].

ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНОСТЬ

Исследователи доказывают наличие ассоциаций между ПсО и метаболическими нарушениями [57–60].

Например, P. Gisondi et al. в 2018 г. было показано, что ряд взаимосвязанных состояний, определяющих метаболический синдром (МС), включая абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию, гипертонию, инсулинорезистентность и гипергликемию, тесно связан с хроническим бляшечным ПсО. ПсО и МС имеют общие множественные метаболические факторы риска, генетический фон и патогенные пути. Так, распространенность МС у пациентов с ПсО составляет от 20 до 50%, при этом риск развития МС как минимум вдвое выше у пациентов с ПсО по сравнению с контрольными лицами без ПсО. МС также чаще встречается у пациентов с тяжелым ПсО, чем у пациентов с легким ПсО [57].

Наличие сопутствующих метаболических заболеваний существенно влияет на выбор и эффективность фармакологического лечения. Некоторые препараты следует назначать с осторожностью пациентам с метаболическими сопутствующими заболеваниями из-за повышенного риска нежелательных явлений, в то время как другие могут иметь сниженную эффективность [58].

В крупном исследовании, опубликованном S.M. Langan et al. в 2012 г., сообщалось, что распространенность МС напрямую коррелировала с площадью поверхности тела, пораженной ПсО. Авторами было проведено популяционное поперечное исследование с использованием компьютеризированных медицинских записей из Health Improvement Network Study (Великобритания) в возрастной группе 45–65 лет с ПсО и контрольных здоровых лиц. В исследование было включено в общей сложности 44 715 человек: 4 065 – с ПсО и 40 650 – контрольных лиц. В целом у 2 044 участников был легкий ПсО, у 1 377 был умеренный ПсО и у 475 – тяжелый ПсО. ПсО был связан с МС, отношение шансов (ОШ 1,41, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,51), варьирующееся от легкого (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,11–1,35) до тяжелого ПсО (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,62–2,43). Более того, авторами было выявлено, что ассоциации с ожирением, гипертриглицеридемией и гипергликемией усиливаются с увеличением тяжести заболевания независимо от других компонентов МС [59].

Метаанализ 12 исследований, проведенный A.W. Armstrong et al. в 2013 г., выявил связь МС с ПсО (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,70–3,01). Анализ отдельных компонентов МС выявил сильную связь с ожирением, что позволяет предположить, что ожирение является основным фактором, лежащим в основе связи между ПсО и МС. По сравнению с общей популяцией, у пациентов с ПсО более высокая распространенность МС, а у пациентов с более тяжелым ПсО – более высокие ОШ на МС, чем у пациентов с более легким ПсО [60].

I.L. Tablazon et al. в 2013 г. было обнаружено, что у пациентов с ПсО ОШ для ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов составляет 1,78 (95% ДИ 1,51–2,11), 1,70 (95% ДИ 1,33–2,17) и 1,98 (95% ДИ 1,32–2,82) соответственно. Также существует корреляция между тяжестью ПсО и риском фибрилляции предсердий: у пациентов с тяжелым ПсО ОШ составляет 1,63, тогда как у пациентов с легким ПсО ОШ составляет 1,31 [61].

C. Phan et al. в 2016 г. проведено многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование взрослых с ПсО во Франции, всего было включено 2 210 пациентов. Авторы сообщили о более высокой распространенности всех метаболических сопутствующих заболеваний и высокого артериального давления у пациентов с ПсО. 24% пациентов с ПсО страдали ожирением. Многофакторный анализ показал, что ожирение в значительной степени связано с другими сопутствующими заболеваниями, тяжестью ПсО и ПсА. 26% пациентов с ПсО имели гипертонию. Возраст начала ПсО и распространенность ПсА были значительно выше в группе гипертонии. 27,5% пациентов с ПсО имели дислипидемию, частота возникновения дислипидемии была выше, чем в общей популяции. 11,0% пациентов с ПсО имели сахарный диабет 2-го типа (СД2), а частота возникновения СД2 была выше, чем в общей популяции, особенно после 35 лет [62].

По данным M.Y. Hu 2020 г., у людей с ПсО и гипертонией наблюдается раннее начало ПсО и более высокая распространенность ПсА. По мнению авторов, аномальная

активация иммунных клеток с повышенной экспрессией патогенных цитокинов при ПсО, приводящая к иммунному каскаду, окислительному повреждению и отложению коллагена в артериях, может дополнительно способствовать повышению жесткости сосудов и артериальной гипертензии [63]. Z. Lin et al. в 2024 г. доказали наличие ассоциаций между бляшечным ПсО и метаболическими расстройствами на фоне неалкогольной жировой болезни печени [64].

Что касается СД2, гипотеза о том, что ПсО может быть связан с СД2, была впервые выдвинута M.H. Brownstein в 1966 г. [65] и M. Binazzi et al. в 1975 г. [66]. С тех пор эта гипотеза подтвердилась, показав более высокий риск СД2 при большей тяжести ПсО [58].

Пациенты с СД2 на фоне ПсО страдают более частыми микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями по сравнению с пациентами без ПсО [57].

В новейшем метаанализе пяти когортных исследований (Z. Yuan, Y. Guo, 2022) выявлено 38%-ное увеличение риска СД2 среди пациентов с ПсА, с частотой заболеваемости 13,4 на 1000 пациенто-лет [67].

Кроме того, ПсО может быть независимым фактором риска хронического заболевания почек и терминальной стадии почечной недостаточности. Когортное исследование J. Wan et al. 2013 г. показало, что тяжелый ПсО может быть связан с хроническим заболеванием почек и терминальной стадией почечной недостаточности с коэффициентами риска 1,93 (95% ДИ 1,79–2,08) и 4,15 (95% ДИ 1,70–10,11) соответственно [68].

Систематический обзор и метаанализ (было включено четыре ретроспективных когортных исследования с участием 199 808 пациентов с ПсО), опубликованный P. Ungprasert, S. Raksasuk в 2018 г., оценили риск возникновения хронического заболевания почек и терминальной стадии почечной недостаточности значительно выше среди пациентов с ПсО с ОШ 1,34 (95% ДИ 1,14–1,57) и 1,29 (95% ДИ 1,05–1,60) соответственно [69].

K. Duan et al. в 2024 г. опубликованы результаты менингиома-рандомизированного исследования. Авторами выявлены ассоциации между ПсО, ПсА и несколькими аутоиммунными заболеваниями. Например, факторами риска ПсО были болезнь Крона (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,06–1,17; $P = 0,0000084$) и витилиго (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,05–1,28; $P = 0,00245$), в то время как буллезный пемфигоид снижал риск ПсО (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,87–0,96; $P = 0,000126$). Факторами риска ПсА были болезнь Крона (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12; $P = 0,01$), тиреоидит Хашимото (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,08–1,40; $P = 0,00143$), ревматоидный артрит (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,02–1,21, $P = 0,0205$), анкилозирующий спондилит (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,46–3,27; $P = 0,000155$), системная красная волчанка (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01–1,08; $P = 0,0107$) и витилиго (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,14–1,42; $P = 0,0000267$) [70].

Фармакологические и нефармакологические вмешательства, такие как низкокалорийная диета, воздержание от алкоголя, физическая активность и отказ от курения, могут быть очень полезны в глобальном лечении пациентов с ПсО с сопутствующими метаболическими заболеваниями [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПсО представляет собой важную проблему для современной медицины. ПсО ухудшает качество жизни пациентов, а тяжелые псориатические поражения могут привести к депрессии и инвалидизации. Несмотря на многолетнюю историю изучения этого заболевания, продолжаются научные исследования, открывающие новые механизмы патогенеза ПсО. Изучаются генетические ассоциации ПсО, много информации получено благодаря использованию подхода GWAS в генетике. Опубликованы многочисленные научные работы, посвященные патологическим изменениям микробиоты кожи и кишечника у пациентов с ПсО. Стало известно, что нарушения баланса микробиома кишечника ассоциированы с аутоиммунными состояниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, ПсО. Представляют интерес эксперименты

на лабораторных животных, например изучение мышинных моделей ПсО. Так, исследователи проанализировали связь между микробиотой, Т-клетками и образованием псориатических поражений в мышинной модели ПсО, индуцированной имиквимодом. Пристальное внимание ученых привлекает проблема полиморбидности ПсО. Ряд авторов изучили взаимосвязь ПсО с метаболическим синдромом, СД2, неалкогольной жировой болезнью печени, ожирением, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек. Несмотря на многочисленные исследования, проблема ПсО актуальна до сих пор, и не потеряет актуальности в будущем. Необходимо продолжать изучение патогенеза этого заболевания для разработки новых эффективных схем лечения и улучшения качества жизни пациентов.



Поступила / Received 16.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025

Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

- Nair PA, Badri T. Psoriasis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846344>.
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
- Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med*. 2021;21(3):170–173. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>.
- Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным ПсО в Российской Федерации в 2010–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):7–18. <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>.
Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;96(5):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18>.
- Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:437231. <https://doi.org/10.1155/2014/437231>.
- Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01381-0>.
- Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260–1344. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32130-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32130-X).
- Norlin JM, Löfvendahl S, Schmitt-Egenolf M. Health-related quality of life in patients with generalized pustular psoriasis – a Swedish register study. *Ann Med*. 2024;56(1):2341252. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2341252>.
- Логинаева ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Трешкина ПО, Василенко ЕА и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориатическим артритом. *Современная ревматология*. 2020;14(3):19–26. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-19-26>.
Loginaeva EY, Korotaeva TV, Korsakova YL, Gubar EE, Tremaskina PO, Vasilenko EA et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-19-26>.
- Сон ИМ, Богданова ЕВ. Инвалидность взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в Российской Федерации (по данным Регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;(1):496–510. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-496-510>.
Son IM, Bogdanova EV. Permanent disability in adult patients with moderate and severe psoriasis in the Russian Federation (according to psoriasis patient registry of the Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2024;(1):496–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2024-1-496-510>.
- Celoria V, Rosset F, Pala V, Dapavo P, Ribero S, Quaglino P, Mastorino L. The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. *Psoriasis (Auckl)*. 2023;13:71–78. <https://doi.org/10.2147/PTT.S328439>.
- Spencer SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions. *Immunity*. 2019;51(2):225–239. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.08.002>.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377–390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>.
- Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030. <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>.
- Dascălu RC, Bărbulescu AL, Stoica LE, Dinescu ȘC, Biță CE, Popoviciu HV et al. Review: A Contemporary, Multifaced Insight into Psoriasis Pathogenesis. *J Pers Med*. 2024;14(5):535. <https://doi.org/10.3390/jpm14050535>.
- Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–113. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>.
- Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754–766. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00184-7).
- Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01323>.
- Abhishek S, Palamadai Krishnan S. Epidermal Differentiation Complex: A Review on Its Epigenetic Regulation and Potential Drug Targets. *Cell J*. 2016;18(1):1–6. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.3980>.
- Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00579>.
- Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1670–1680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.009>.
- Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816–836. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.019>.
- Nanda H, Ponnusamy N, Odumatta R, Jeyakanthan J, Mohanapriya A. Exploring genetic targets of psoriasis using genome wide association studies (GWAS) for drug repurposing. *3 Biotech*. 2020;10(2):43. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-2038-4>.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199–204. <https://doi.org/10.1038/ng.311>.
- Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;90(5):784–795. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.012>.
- Scudiero I, Zotti T, Ferravante A, Vessicelli M, Vito P, Stilo R. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF- κ B activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J Cell Physiol*. 2011;226(12):3121–3131. <https://doi.org/10.1002/jcp.22667>.
- Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, Isakov O, Israeli S, Nussbeck J et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;91(1):163–170. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.05.010>.
- Kitoh A, Ono M, Naoe Y, Ohkura N, Yamaguchi T, Yaguchi H et al. Indispensable role of the Runx1-Cbfbeta transcription complex for in

- vivo-suppressive function of FoxP3+ regulatory T cells. *Immunity*. 2009;31(4):609–620. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.003>.
29. Wong WF, Kohu K, Chiba T, Sato T, Satake M. Interplay of transcription factors in T-cell differentiation and function: the role of Runx. *Immunology*. 2011;132(2):157–164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03381.x>.
30. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*. 2009;41(2):211–215. <https://doi.org/10.1038/ng.313>.
31. Riveira-Munoz E, He SM, Escaramis G, Stuart PE, Hüffmeier U, Lee C et al. Meta-analysis confirms the LCE3C, LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol*. 2011;131(5):1105–1109. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.350>.
32. Queiro R, Morante I, Cabezas A, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology*. 2016;55(2):221–229. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev296>.
33. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>.
34. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, Jain AK. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019;683:61–71. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.042>.
35. Temel B, Adisen E, Gonen S. HLA-Cw6 Status and Treatment Responses Between Psoriasis Patients. *Indian J Dermatol*. 2021;66(6):632–637. https://doi.org/10.4103/ijid.282_21.
36. Dand N, Stuart PE, Bowes J, Ellinghaus D, Nititham J, Saklatvala JR et al. GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. *Nat Commun*. 2025;16(1):2051. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56719-8>.
37. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002719>.
38. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(1):15–22. <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1189-x>.
39. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1(1):31. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-31>.
40. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018;6(1):154. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0533-1>.
41. Tett A, Pasolli E, Farina S, Truong DT, Asnicar F, Zolfo M et al. Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2017;3:14. <https://doi.org/10.1038/s41522-017-0022-5>.
42. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, Jeanmougin M, Olah P, Skoog T et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4703. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12253-y>.
43. Quan C, Chen XY, Li X, Xue F, Chen LH, Liu N et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):955–961. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.024>.
44. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
45. Vijaya Chandra SH, Srinivas R, Dawson TL Jr, Common JE. Cutaneous Malassezia: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:614446. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.614446>.
46. Kanda N, Tani K, Enomoto U, Nakai K, Watanabe S. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(8):1243–1250. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01459.x>.
47. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, Godoy Diaz D, Martínez-García S, Lova Navarro M, Vera Casañó A. Do Malassezia species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? *J Mycol Med*. 2014;24(2):87–92. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.10.007>.
48. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):802–808. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.03.015>.
49. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Knot A, Waskiel-Burnat A, Rakowska A et al. Gut Microbiome in Psoriasis: An Updated Review. *Pathogens*. 2020;9(6):463. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060463>.
50. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00007>.
51. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, Shieh JJ, Wu CY. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1336–1343. <https://doi.org/10.1111/exd.13786>.
52. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutiérrez M, Guerrero M, Pérez-Orquín JM et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep*. 2018;8(1):3812. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22125-y>.
53. Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, Ding Y, Qin H. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019;62(6):807–815. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9376-6>.
54. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, Uzan A, Koren O, Maharshak N. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol*. 2019;46(7):595–603. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14933>.
55. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159539>.
56. Stehlikova Z, Kostovcikova K, Kverka M, Rossmann P, Dvorak J, Novosádova I et al. Crucial Role of Microbiota in Experimental Psoriasis Revealed by a Gnotobiotic Mouse Model. *Front Microbiol*. 2019;10:236. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00236>.
57. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21–28. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.005>.
58. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Girolomoni G, Gisondi P. Managing the Patient with Psoriasis and Metabolic Comorbidities. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(4):527–540. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00857-0>.
59. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):556–562. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.365>.
60. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654–662. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.015>.
61. Tablazon IL, Al-Dabagh A, Davis SA, Feldman SR. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients: current and future. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/s40257-012-0005-5>.
62. Phan C, Sigal ML, Lhafa M, Barthélémy H, Maccari F, Estève E et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(4):264–274. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.06.024>.
63. Hu MY, Yang Q, Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):836–840. <https://doi.org/10.1111/ced.14327>.
64. Lin Z, Shi YY, Yu LY, Ma CX, Pan SY, Dou Y et al. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in patients with plaque psoriasis: a case-control study and serological comparison. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1400741. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1400741>.
65. Brownstein MH. Psoriasis and diabetes mellitus. *Arch Dermatol*. 1966;93(6):654–655. <https://doi.org/10.1001/archderm.1966.01600240020003>.
66. Binazzi M, Calandra P, Lisi P. Statistical association between psoriasis and diabetes: further results. *Arch Dermatol Res*. 1975;254(1):43–48. <https://doi.org/10.1007/BF00561533>.
67. Yuan Z, Guo Y. Risk of incident type 2 diabetes in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(9):1029–1037. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14375>.
68. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5961. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5961>.
69. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(7):1277–1283. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1868-z>.
70. Duan K, Wang J, Chen S, Chen T, Wang J, Wang S, Chen X. Causal associations between both psoriasis and psoriatic arthritis and multiple autoimmune diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2024;15:1422626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1422626>.

Информация об авторе:

Арсеньева Антонина Александровна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; SPIN-код: 4320-1196; a.a.arseneva@samsmu.ru

Information about the author:

Antonina A. Arsenyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.a.arseneva@samsmu.ru