

Акнекутан

Высокая эффективность

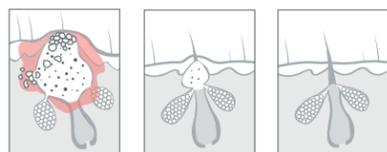
Акнекутан — инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (защищенная патентом технология LIDOSE®). Акнекутан обладает высокой эффективностью по отношению к тяжелым и резистентным формам акне.

Меньшее число побочных эффектов

Акнекутан — инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (LIDOSE®), которая позволяет уменьшить содержание неактивного изотретиноина в препарате, а значит, и снизить число местных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Большая доступность для пациентов

Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он дешевле обычных форм изотретиноина за счет инновационной технологии LIDOSE®, а значит — доступен для большего числа пациентов.



Акнекутан — эффективный препарат для лечения тяжелых и резистентных форм акне. Выписывается по рецепту врача.



«ЯДРАН» Галенский Лабораторий, Хорватия. Российское представительство
г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30, тел./факс: (495) 970-18-82, 970-18-83
www.jadran.ru

На правах рекламы

РОЗВК
ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

Российское общество
дерматовенерологов и косметологов

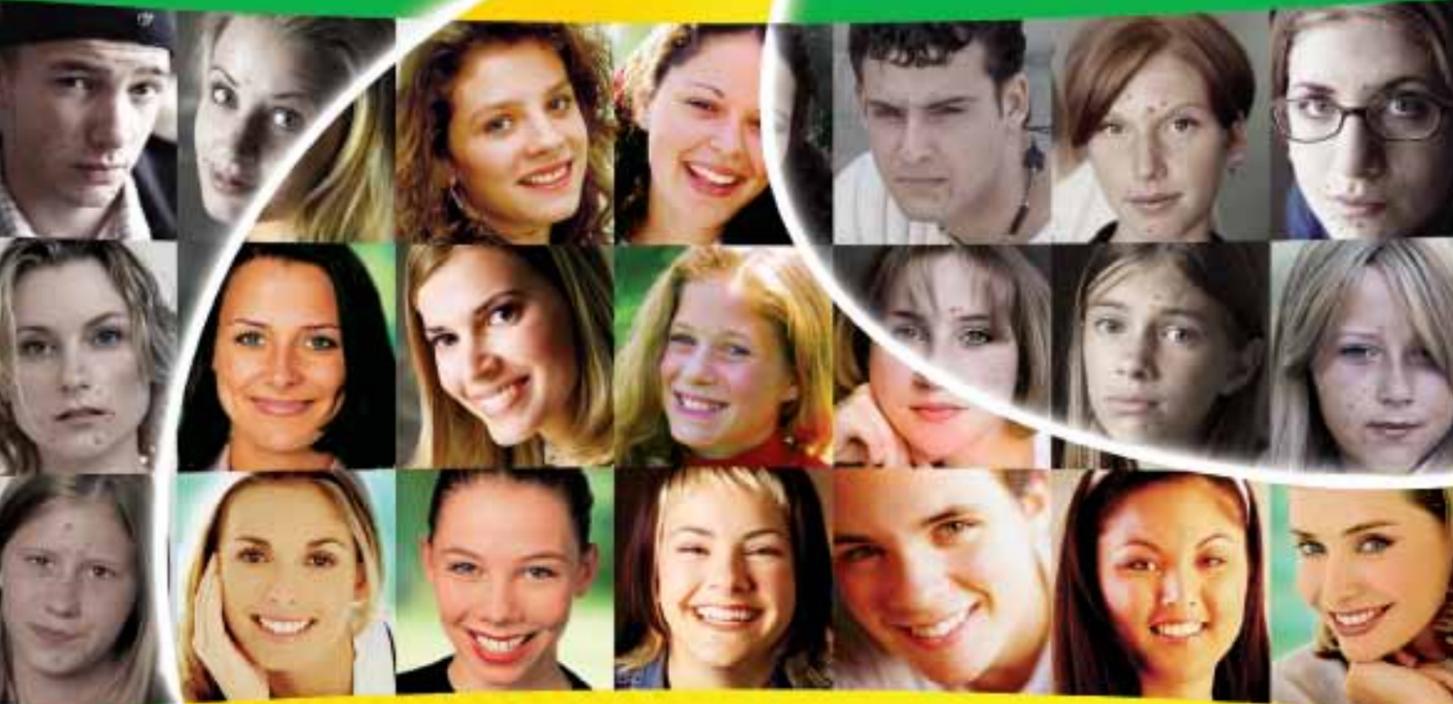
ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ № 3 / 2012

№ 3
2012

КЛИНДОВИТ®



ПОЗИТИВ НА ЛИЦО!



**ЛЕЧИТ АКНЕ И
УХАЖИВАЕТ ЗА КОЖЕЙ**

 **акрихин**

ЕЙ НУЖЕН
БЫСТРЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ВАМ НУЖЕН
ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

Пациенты, страдающие от акне, хотят быстрых результатов лечения и не задумываются о длительном контроле заболевания. С Эффезелем Вы сможете не только добиться быстрых видимых результатов лечения, но и обеспечить стойкую продолжительную ремиссию акне, в которой пациенты по-настоящему нуждаются.

Эффезел® Гель

адапален 0,1%/бензоила пероксид 2,5%

Быстрое действие, продолжительный эффект

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЭФФЕЗЕЛ:
Регистрационный номер: ЛП-00738 от 29.09.2011. Торговое название препарата: Эффезел МНН адапален-бензоила пероксид. Лекарственная форма: гель для наружного применения. Состав: в 1 г геля содержится: Активные вещества: Адапален - 0,001 г, Бензоила пероксид - 0,025 г. Вспомогательные вещества: симульгель 600 PHA (сополимер акриламида и акрилолдиметил таурата 35-40%, изогексадекан 20-25%, полисорбат 80 5-10%, сорбитан олеат 2,5%, вода до 100%) - 0,04 г, докusat натрия - 0,0005 г, динатрия эдетат - 0,001 г, глицерол - 0,04 г, полоксамер 124 - 0,002 г, пропиленгликоль - 0,04 г, вода очищенная - до 1 г. Показания к применению: местное лечение угревой сыпи с комедонами, папулами и пустулами. Противопоказания: повышенная чувствительность или аллергические реакции к действующим

веществам или любому из ингредиентов препарата. **Способ применения и дозы:** наружно. Наносить тонкой пленкой с помощью кончиков пальцев на всю пораженную поверхность один раз в день вечером на чистую и сухую кожу, избегая попадания в глаза и на слизистую губ. Терапевтический эффект развивается через 1-4 недели лечения. Продолжительность лечения должна устанавливаться врачом на основании клинического состояния пациента. В случае появления признаков раздражения кожи рекомендуется применение некомедогенных средств с увлажняющим действием, число аппликаций может быть сокращено (например, через день), лечение может быть временно приостановлено до исчезновения признаков раздражения или полностью прекращено. **Побочные эффекты:** частота побочных эффектов распределяется в следующем порядке: часто (в 1% - 10% случаев); нечасто (в 0,1% - 1% случаев). Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки. Часто: сухость кожи, раздражительный контактный дерматит, жжение и раздражение кожи. Нечасто: зуд, солнечный ожог. Частота неизвестна (постмаркетинговые

данные): аллергический контактный дерматит. В случае развития раздражения кожи его интенсивность обычно легкая или умеренная, с местными симптомами переносимости (покраснение, сухость, шелушение и жжение), которые достигают пика в течение первой недели лечения, а затем самопроизвольно уходят. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Название и адрес производителя:** Laboratoires Galderma, France, Zone Industrielle Montdesir, 74540 Alby sur Cheran, France. Лаборатории Галдерма, Франция, Зон Индустриель, Мондесир, 74540 Альби сюр Шеран, Франция. **Владелец Регистрационного удостоверения в России:** Галдерма СА, Швейцария Цугерштрассе, 8, 6330 СНАМ, Швейцария. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Галдерма» 125284, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 31А, строение 1, этаж 21. Телефон / факс: +7 (495) 540 50 17. **Литература:** 1. Gollnick HPM et al. Br J Dermatol. 2009;161:1180-1189. 2. Pariser DM et al. J Drugs Dermatol. 2007; 6:18-898-904.

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 3, 2012



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-28563 от 15.06.2007.

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6
ФГБУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России»

Редакция журнала

«Вестник дерматологии и венерологии»
тел.: (499) 785-20-96
e-mail: karamova@cnikvi.ru

Менеджер по рекламе

тел.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Издательство

ЗАО ФИД «Деловой экспресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 787-52-26
e-mail: info@dex.ru

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только
по согласованию с редакцией в письменном виде.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 3 665 экз.

Отпечатано в типографии ЗАО «ТДДС–СТОЛИЦА–8».

Индекс для подписчиков – 72082.

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов
и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России при защите
кандидатских и докторских диссертаций.**

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
размещена на сайте Научной Электронной библиотеки. Условия доступа к журналу
можно найти на сайте www.elibrary.ru Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ
И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

Редакционная коллегия

Главный редактор

Кубанова А.А.

Заместители главного редактора

Самсонов В.А.

Львов А.Н.

Ответственный секретарь

Карамова А.Э.

Научный редактор

Миченко А.В.

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е.А. (С.-Петербург)

Бакулев А.Л. (Саратов)

Волкова Е.Н. (Москва)

Волнухин В.А. (Москва)

Дубенский В.В. (Тверь)

Заславский Д.В. (С.-Петербург)

Знаменская Л.Ф. (Москва)

Иванов А.М. (С.-Петербург)

Иванов О.Л. (Москва)

Кубанов А.А. (Москва)

Кунгуров Н.В. (Екатеринбург)

Мартынов А.А. (Москва)

Молочков В.А. (Москва)

Новиков А.И. (Омск)

Охлопков В.А. (Омск)

Перламутров Ю.Н. (Москва)

Рахматулина М.Р. (Москва)

Самцов А.В. (С.-Петербург)

Скрипкин Ю.К. (Москва)

Соколовский Е.В. (С.-Петербург)

Суворова К.Н. (Москва)

Тищенко А.Л. (Москва)

Фриго Н.В. (Москва)

Приветствие Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой. Делегатам и участникам XII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов

4

Greeting of the Minister of Healthcare of the Russian Federation, Mrs. V.I. Skvortsova. XII All-Russian Congress of Dermatovenerologists and Cosmetologists

ХРОНИКА

CHRONICLE

XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

5

XII All-Russian Congress of Dermatovenerologists and Cosmetologists

РЕЗОЛЮЦИЯ СЪЕЗДА

CONGRESS RESOLUTION

XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

12

XII All-Russian Congress of Dermatovenerologists and Cosmetologists

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ORGANIZATION OF HEALTH CARE AND EPIDEMIOLOGY

М.М. БУТАРЕВА, Л.Е. МЕЛЕХИНА, М.А. КАСПИРОВИЧ
Преобразования ресурсной базы специализированных дерматовенерологических учреждений в период модернизации системы здравоохранения Российской Федерации

14

M.M. BUTAREVA, L.E. MELEKHINA, M.A. KASPIROVICH
Transformation of the resource basis of specialized dermatovenerologic establishments during the upgrading of the healthcare system in Russian Federation

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

А.Н. ЛЬВОВ, О.Р. КАТУНИНА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.В. МИЧЕНКО, Ю.Ю. ЕГОРОВА, Л.А. ИНОЯТОВА, Р.Ф. ХАЙРУЛЛИН, И.А. ВОЛКОВ
Перспективы изучения патогенеза воспаления и зуда при атопическом дерматите и псориазе

22

A.N. LVOV, O.R. KATUNINA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.V. MICHENKO, Y.Y. EGOROVA, L.A. INOYATOVA, R.F. HAIRULLIN, I.A. VOLKOV
Prospects of studies the mechanisms of inflammation and itching pathogenesis at atopic dermatitis and psoriasis

А.А. МИНЕЕВА, О.С. КОЖУШНАЯ, В.А. ВОЛНУХИН, Н.В. ФРИГО, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. КУБАНОВ, Л.Е. МЕЛЕХИНА
Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза

30

A.A. MINEEVA, O.S. KOZHUSHNAYA, V.A. VOLNUKHIN, N.V. FRIGO, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. KUBANOV, L.E. MELEKHINA
Study of the genetic factors predisposing to the development of psoriasis

А.В. МИЧЕНКО, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.Н. ЛЬВОВ, И.А. ВОЛКОВ, Н.В. ФРИГО, В.А. ВОЛНУХИН
Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы

40

A.V. MICHENKO, L.F. ZNAMENSKAYA, A.N. LVOV, I.A. VOLKOV, N.V. FRIGO, V.A. VOLNUKHIN
Pemphigus pathogenesis: problems and prospects

К.И. ПЛАХОВА, О.С. КОЖУШНАЯ, М.Р. РАХМАТУЛИНА, Н.В. ФРИГО
Генетические варианты *C. trachomatis* и поиск факторов вирулентности

48

K.I. PLAKHOVA, O.S. KOZHUSHNAYA, M.R. RAHMATULINA, N.V. FRIGO
Genetic variations of *C. trachomatis* and search of virulence factors

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

SCIENTIFIC RESEARCHES

О.Р. КАТУНИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА
Толл-подобные рецепторы — возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза

55

O.R. KATUNINA, A.V. REZAYKINA
TLR — possible molecular target for biologic psoriasis therapy

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза

58

V.N. HAIRUTDINOV
Role of CD11c-positive dendrite cells in the psoriasis pathogenesis

О.И. ЛЕТЯЕВА, О.А. ГИЗИНГЕР, О.Р. ЗИГАНШИН
Вопросы эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии в лечении хламидийно-герпетической инфекции уrogenитального тракта

65

O.I. LETYAEVA, O.A. GIZINGER, O.R. ZIGANSHIN
Issues of efficiency and safety of immunomodulating therapy in the treatment of the chlamydial and herpetic infection of the urogenital tract

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

Ю.Е. БОРОВИКОВ, Ю.К. БУКИН
Изотопический ответ Вольфа

71

Y.E. BOROVIKOV, Y.K. BUKIN
Volf's isotopic response

В.В. ДУМЧЕНКО, Э.К. САДИРОВА
Первый опыт работы школы здоровья для пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем

77

V.V. DUMCHENKO, E.K. SADIROVA
First experience of health school work for patients, suffering from health transmitted diseases

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

CLINICAL CASES

А.Н. БЕЛИКОВ, В.И. АЛБАНОВА, Л.Ф. КОМЛЕВА, В.А. ГОЛЬЧЕНКО
Ихтиоз Арлекина (плод Арлекина): описание случая

80

A.N. BELIKOV, V.I. ALBANOVA, L.F. KOMLEVA, V.A. GOLCHENKO
Harlequin ichthyosis (harlequin fetus): case description

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ**

А.В. САМЦОВ, А.В. СТАЦЕНКО, В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, А.В. ЧАПЛЫГИН
Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина в терапии пиодермий

М.А. МОКРОНОСОВА, А.М. ГЛУШАКОВА, Е.В. ГОЛЫШЕВА,
Т.М. ЖЕЛТИКОВА
Клещи рода *Demodex* и дрожжи рода *Malassezia* у пациентов с себорейным дерматитом

Е.Э. ГРОДНИЦКАЯ, М.А. КУРЦЕР
Патогенез и лечение акне при синдроме гиперандрогении у женщин

К.Н. МОНАХОВ, Д.К. ДОМБРОВСКАЯ
Комплексная наружная терапия вульгарных угрей

О.А. СИДОРЕНКО, Л.А. АНИСИМОВА
Эффективность применения средств лечебной косметики «Айсида» в наружной терапии акне

Е.Р. АРАВИЙСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ
Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные

Н.В. КУНГУРОВ, М.М. КОХАН, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ, Ю.М. ЗАСАДКЕВИЧ
«Проактивная» наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых — новый, эффективный тактический подход

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ
Об эффективности и безопасности применения клобетазола пропионата коротким курсом у больных псориазом в фазе прогрессирования

КОСМЕТОЛОГИЯ

Т.А. БЕЛОУСОВА, М.В. ГОРЯЧКИНА
Терапевтические возможности коррекции нарушений барьерных свойств сухой кожи

ЮБИЛЕЙ

НАТАЛИЯ КОНСТАНТИНОВНА ИВАНОВА
К 90-летию со дня рождения

**DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY**

A.V. SAMTSOV, A.V. STATSENKO, V.R. HAIRUTDINOV, A.V. CHAPLYGIN
Comparative research of clinical efficiency of 3% tetracycline ointment and 2% of mupirocin ointment in pyoderma therapy

M.A. MOKRONOSOVA, A.M. GLUSHAKOVA, E.V. GOLYSHEVA,
T.M. ZHELTIKOVA
Demodex mites and Malassezia yeast at patients with seborrheic dermatitis

E.E. GRODNITSKAYA, M.A. KURTSEY
Pathogenesis and treatment of acne at women's hyperandrogenism syndrome

K.N. MONAKHOV, D.K. DOMBROVSKAYA
Comprehensive external therapy of acne vulgaris

O.A. SIDORENKO, L.A. ANISIMOVA
Efficiency of application of Aisida cosmeceutical in the external therapy of acne

E.R. ARAVYISKAYA, E.V. SOKOLOVSKY
Combined pharmaceuticals in the external treatment of acne: modern data

N.V. KUNGUROV, M.M. KOHAN, Y.V. KENIKSFIRST, Y.M. ZASADKEVICH
Proactive external therapy of children and adults, suffering from atopic dermatitis — new effective tactic approach

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA
On the efficiency and safety of application of the short course of clobetasol propionate at patients, suffering from psoriasis in the progression phase

COSMETOLOGY

T.A. BELOUSOVA, M.V. GORYACHKINA
Therapeutic possibilities for the correction of damages of dry skin barrier features

JUBILEES

N.K. IVANOVA
On the 90th anniversary

ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ и ВЕНЕРОЛОГИИ»

(первое полугодие 2012 года)

можно во всех отделениях связи России
в каталоге агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы».

Индекс подписки — **72082**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Делегатам и участникам XII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов

Уважаемые коллеги!



От имени Министерства здравоохранения Российской Федерации и от себя лично поздравляю вас с открытием XII Всероссийского съезда дерматологов и косметологов.

Современная дерматология и косметология являются одними из интенсивно развивающихся отраслей медицины. Изменения, произошедшие в этой сфере за последние годы, позволили качественно поднять уровень предоставляемых услуг населению, возвращать к активной, полноценной жизни многих пациентов, страдающих тяжелыми заболеваниями.

Динамичное развитие этой отрасли стало возможным благодаря кропотливой научной работе многих специалистов и грамотной и квалифицированной работе врачей.

И сегодня Всероссийский съезд дерматологов и косметологов, участие в котором принимают лучшие ученые, практикующие врачи и организаторы здравоохранения, собравшиеся для обмена опытом и своими последними достижениями, по праву является одним из ведущих научных мероприятий в отечественном здравоохранении.

Мы надеемся, что пленарные и секционные заседания, школы молодых специалистов, симпозиумы и круглые столы, которые будут проведены в рамках этого съезда, позволят участникам не только подвести итоги деятельности и наметить планы на будущее, повысить свой образовательный уровень и раскрыть потенциал, но и наметить пути дальнейшего развития специальности. Итогом обсуждения съезда должны стать востребованные практические рекомендации по дальнейшему развитию отрасли.

Желаю всем участникам Всероссийского съезда творческих успехов, повышения профессионального уровня и плодотворной работы!

Министр

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Скворцова'.

В.И. Скворцова

XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

■ С 26 по 29 июня 2012 г. в г. Москве проходил XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.

Организаторы съезда: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов».

С приветствием от имени министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой к участникам съезда обратилась заместитель министра здравоохранения Российской Федерации Т.В. Яковлева.

В работе съезда приняли участие более 800 делегатов из специализированных дерматовенерологических учреждений Российской Федерации и коллеги из зарубежных стран: Италии, Испании, Германии, Латвии, Украины, Узбекистана, Белоруссии, Кыргызстана, Казахстана.

Научная программа съезда включала 5 пленарных и 26 секционных заседаний, 12 сателлитных симпозиумов, школ для молодых специалистов и практикующих врачей, 3 круглых стола и обуча-

ющий семинар. Были проведены Координационный совет дерматовенерологов стран СНГ и Конференция Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Пленарные и секционные заседания съезда посвящены актуальным вопросам дерматовенерологии и косметологии: организации оказания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, современной диагностике и лечению заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем.

В пленарном докладе «Дерматовенерология Российской Федерации. Достижения и направления развития» главный внештатный специалист-эксперт по дерматовенерологии и косметологии Минздравсоцразвития России, президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов А.А. Кубанова осветила изменения, произошедшие в законодательстве Российской Федерации, касающиеся здравоохранения и вопросов оказания специализированной медицинской помощи по профилям «дерматовенерология» и «косметология», остановилась на достижениях и обозначила пути дальнейшего развития дерматовенерологической службы.





Пленарные доклады касались актуальных вопросов, связанных с диагностикой и особенностями ведения пациентов с дерматозами, имеющими эндокринную и психическую патологию (акад. РАМН А.Б. Смулевич, акад. РАН и РАМН И.И. Дедов и соавторы). Вопросам развития перспективных направлений в диагностике дерматозов и ИППП были посвящены доклады члена-корр. РАМН А.В. Лисицы и д.м.н. Н.В. Фриго.

В программе съезда было проведено 2 секционных заседания по вопросам организации оказания медицинской помощи в специализированных медицинских организациях дерматовенерологического профиля.

С докладами выступили А.А. Мартынов («Основные направления совершенствования государственной политики в сфере здравоохранения»), А.А. Кубанов («Программы информатизации деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля»), А.Н. Львов («Организация оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России»), М.М. Бутарева («Оптимизация оказания дерматовенерологической помощи посредством внедрения замещающих стационар технологий»), И.К. Минуллин («Первый опыт работы медицинских организаций дерматовенерологического профиля как автономных учреждений»), «Организационная модель профилактических медицинских осмотров в Республике Татарстан»), И.О. Смирнова («Система управления качеством дерматовенерологической помощи в Санкт-Петербурге — первые итоги работы»), В.В. Онипченко («Организация оказания специализированной помощи по профилю «дерматовенерология» в Сибирском федеральном округе»), Н.П. Малишевская («Организация раннего выявления предраковых и злокачественных новообразований кожи в дерматовенерологических учреждениях»), А.И. Хара («Интеграция венерологической помощи в систему «Клиник, дружественных к молодежи»).

Вопросы, посвященные лечению больных дерматозами, освещались на двух секционных заседаниях «Современная дерматология: перспективы и достижения». С докладами на секциях выступили В.А.

Волнухин («Комбинированное применение фототерапии и медикаментозных средств в лечении больных псориазом»), Андрис Рубинс (Латвия) («Новое в патогенезе и терапии атопического дерматита»), Эстебан Доден (Испания) («Интегрированные достижения в коморбидности пациентов псориазом и псориазическим артритом»), В.П. Адаскевич (Белоруссия) («Эритродермия — неотложное состояние в дерматологии»), М.К. Балтабаев (Кыргызстан) («Применение восстановленного глутатиона в терапии псориаза»), Л.Ф. Знаменская («Выбор биологической терапии в лечении больных псориазом»), С.В. Кошкин («Интересные случаи из практики дерматовенеролога»), Ю.Ю. Штиршнайдер («Инновационные методы визуализации в дерматологии»), Я.Ф. Кутасевич («Проблема туберкулеза кожи в современных условиях»), Вл.В. Дубенский («Дифференцированные подходы к лечению ювенильных гемангиом»), З.С. Джетписбаева («Болезни волос. Комбинированные методы лечения»), Э.Н. Солошенко («Дискуссионные вопросы лекарственной болезни в дерматовенерологии: диагностика и лечение»), В.В. Чикин («Роль генетических факторов в формировании профессиональных дерматозов»).

Секционное заседание было посвящено вопросам диагностики и лечения больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи. С докладами выступили М.М. Кохан («Дифференциальная диагностика Т-клеточных злокачественных лимфом кожи»), О.Р. Катунина («К вопросу о гипо- и гипердиагностике злокачественных новообразований кожи»), Т.Г. Рукша («Эпидемиология и оптимизация ранней диагностики меланомы кожи»), Е.В. Селезнева («Актинический кератоз: современные возможности диагностики»), Е.Е. Звонков («В-клеточные лимфопрлиферативные заболевания с поражением кожи в практике гематолога») и Е.А. Илюшкина («Современные представления о диагностике и лечении Т-клеточных лимфом кожи»).

В рамках съезда проведено секционное заседание по детской дерматологии, на котором обсуждались проблемы диагностики и лечения дерматозов у детей, актуальные вопросы неонатальной и детской дерматологии, наследственной кожной патологии, проявляющейся в детском возрасте. С докладами выступили Н.П. Торопова («Наследственные дерматозы (недержание пигмента), тактика ведения пациентов»), А.Н. Пампура («Особенности ведения детей раннего возраста, страдающих тяжелым атопическим дерматитом»), Д.В. Заславский («Вопросы комплаентности терапии в детской дерматологии»), В.В. Мордовцева («Проблемы диагностики иктиозиформных дерматозов», «Алиментарные факторы в развитии и течении генодерматозов»), Д.В. Прошутинская («Гипопигментация у детей»), Н.Н. Мурашкин («Наследственные нарушения кератинизации кожи в периоде новорожден-



ности. Тактика дерматолога»), О.Б. Тамразова («Особенности клинического течения псориаза у детей»).

В трех секционных заседаниях «Современные лекарственные средства в терапии распространенных дерматозов» основное внимание было уделено лечению распространенных заболеваний кожи: атопического дерматита, псориаза, гиперпролиферативных дерматозов, микозов, пиодермий. На секционных заседаниях выступили с докладами Ю.Н. Перламутров («Современные аспекты базисной терапии атопического дерматита»), «Атопический дерматит: новые перспективы лечения», «Лечение рецидивирующего кандидоза кожи», «Клиническое обоснование применения адеметионина в комплексной терапии артропатического псориаза»), А.Н. Львов («Новые возможности терапии десквамативных заболеваний кожи волосяной части головы»), «Психосоматические аспекты псориаза», «Нейрогенные механизмы и качество жизни у больных рецидивирующим простым герпесом»), К.Н. Монахов («Нарушения барьерной функции кожи. Методы коррекции»), Е.В. Матушевская («Стратегия современного наружного лечения атопического дерматита»), И.А. Горланов («Роль нарушений барьерных функций кожи у детей, больных атопическим дерматитом. Методы коррекции»), Л.А. Карякина («Алгоритм лечения больных с атопическим дерматитом»), О.Е. Гаранина («Влияние локальной кортикостероидной терапии и такролимуса на морфофункциональные показатели кожи различных фототипов»), Е.В. Файзуллина («Опыт лечения микозов ногтей препаратами группы итраконазола. Данные наблюдения за пациентами 2010—2011 гг.»), В.В. Дубенский («Эффективность отечественного антимикотика в лечении микозов кожи и ногтей»), «Иммунотерапия гиперпролиферативных дерматозов»), А.В. Самцов («Современные представления о патофизиологии и лечении интертриго»), А.А. Халдин («Местные антимикотики: спектр применения и алгоритм выбора»), «Стандартизация терапии опоясывающего герпеса»), Д.В. Заславский («Клиника и лечение хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией»), Н.Н. Мурашкин («Первичные и вторичные пиодермии в детской дер-



матологической практике: современный взгляд на актуальную проблему»), Л.М. Леина («Лечение воспалительных заболеваний кожи у младенцев с учетом морфологических особенностей ее строения»), Л.Ф. Знаменская («Клинический опыт применения подкожной формы метотрексата у больных псориазом»), А.Л. Бакулев («Современный подход к терапии псориаза»), А.С. Дворников («Современный взгляд на лечение склеродермии»).

Секционное заседание «Психосоматические расстройства у больных хроническими дерматозами» открыл своим докладом «Внутренняя картина болезни и ее влияние на выбор рациональной терапии псориаза. PSODISK как новый диагностический подход» Деннис Линдер (Италия). На секционном заседании выступили с докладами А.Н. Львов («Оказание медицинской помощи больным дерматозами, коморбидными с психосоматическими расстройствами»), Д.В. Романов («Психогенный зуд: классификация, клиника, терапия»), И.Е. Костырева («Аутодеструктивные заболевания кожи: аспекты диагностики и ведение больных»), Е.Н. Матюшенко («Дисморфофобия в практике дерматовенеролога и косметолога»).

Отдельное секционное заседание было посвящено проблемам диагностики и лечения буллезных дерматозов. На секционном заседании выступили А.В. Самцов («Современные принципы диагностики и лечения аутоиммунных буллезных дерматозов»), А.В. Миченко («Достижения в диагностике и лечении акантолитической пузырчатки»), О.Б. Тамразова («Буллезный эпидермолиз у детей: современное состояние проблемы»), Н.Н. Мурашкин («Буллезные дерматозы в детском возрасте»).

На секции «Инновации в дерматологии» обсуждались современные методы диагностики и лечения демодекоза, себорейного дерматита, крапивницы и других заболеваний кожи и ее придатков. На секционном заседании с докладами выступили И.М. Корсунская («Возможности применения микроэлементов при поражении кожи аногенитальной области у детей»), «Современные методы терапии пациентов с гиперпигментацией»), В.П. Гутова («Современные аспекты



диагностики и лечения демодекоза»), А.Г. Гаджигороева («Терапевтический менеджмент пациентов с перхотью и себорейным дерматитом»), Н.Г. Короткий («Перспективы применения отечественных иммуномодуляторов при лечении хронических дерматозов у взрослых и детей»), Л.П. Котрехова («Дерматозы, вызванные и ассоциированные с *Malassezia spp.*»), О.Б. Тамразова («Крапивница: классификация, патогенез, тактика ведения пациентов»).

Два секционных заседания были посвящены вопросам ведения и инновационным подходам к лечению акне и розацеа: «Лекарственная терапия акне и розацеа» и «Академия акне». С докладами выступили: Е.Н. Волкова («Инновационные подходы к терапии акне», «Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с акне», «Совершенствуем местную терапию акне»), А.В. Самцов («Клинические особенности акне у женщин. Подходы к терапии: международный опыт», «Современные представления об этиологии и патогенезе акне»), М.М. Кохан («Фармакоэкономика системной терапии акне изотретиноином»), Е.В. Матушевская («Роль бактериальных антигенов в патогенезе акне и методы коррекции», «Новый подход к лечению акне»), В.И. Альбанова («Наружная антибактериальная терапия акне и психологический статус пациентов»), И.Ю. Голоусенко («Этиопатогенетические аспекты акне у женщин»), М.Л. Максимов («Проблема выбора препарата в дерматологии»), А.Н. Львов («Акне: клиника, систематика, терапевтические стратегии»), Е.А. Аравийская («Новейшие рекомендации по ведению больных акне (Global Alliance)»).

Ряд секционных заседаний был посвящен инфекциям, передаваемым половым путем.

На двух секционных заседаниях «Новое в диагностике и лечении ИППП и уrogenитальных инфекций» обсуждались вопросы современных диагностических подходов и возможностей персонализации терапии заболеваний уrogenитальной системы, вызванных

патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Большое внимание было уделено проблеме ведения пациентов с папилломавирусной инфекцией. На секционных заседаниях с докладами выступили: М.Р. Рахматулина («Уrogenитальные заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами: терапия с учетом антибиотикорезистентности», «Современные аспекты эпидемиологии, клиники и лечения аногенитальных бородавок у взрослого и детского населения»), А.А. Хрянин («Ошибки в трактовке результатов лабораторных исследований и определении тактики лечения ИППП»), В.В. Дубенский («Современные аспекты лечения сочетанных и осложненных уrogenитальных инфекций»), О.Р. Зиганшин («Влияние различных физиотерапевтических факторов на внеклеточные антимикробные механизмы нейтрофилов секретов репродуктивного тракта у женщин с ИППП»), Н.С. Анисимова («Оценка эпидемиологической эффективности применения молекулярно-биологических методов диагностики ИППП в рамках периодических медицинских осмотров лиц декретированных профессий»), К.В. Барышков («Особенности эпидемиологии гонококковой инфекции и антибиотикорезистентность *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам в Архангельской области»), И.А. Аполихина («Тактика ведения женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий»), К.И. Плахова («Современные подходы к прогнозированию нарушений репродуктивной функции у больных уrogenитальной хламидийной инфекцией», «Распределение сероваров *C. trachomatis* среди пациентов с уrogenитальным хламидиозом»), А.М. Савичева («Неэффективность терапии уrogenитальной хламидийной инфекции: миф или реальность?», «Выделения из влагалища: что нового в диагностике и терапии?»).

Два секционных заседания «Современные методы лечения уrogenитальных инфекций и ИППП» были посвящены актуальным вопросам диагностики и терапии



урогенитальных инфекций и ИППП. На секционных заседаниях с докладами выступили М.Р. Рахматулина («Вагинальные инфекции: принципы диагностики и терапии», «Комплаенс как фактор успеха терапии ассоциированных уrogenитальных инфекций», «Опыт комплексной терапии аногенитальных (венерических) бородавок», «Новые возможности комплексной терапии аногенитальной герпесвирусной инфекции»), В.А. Охлопков («Микоплазменная инфекция: лечить или не лечить?»), Е.В. Шибаева («ВЗОМТ как осложнение уrogenитальных инфекций. Современные подходы к антибактериальной терапии с позиций доказательной медицины»), И.О. Малова («Вульво-вагинальный кандидоз: остались ли проблемы?»), О.Р. Зиганшин («Новые возможности терапии хронических воспалительных заболеваний, ассоциированных с микоплазменной инфекцией»), Ю.Н. Перламутров («Сочетанная папилломавирусная и герпетическая инфекции гениталий. Насущные проблемы. Рациональные подходы к терапии»), Д.В. Рюмин («Современное состояние венерологии. Что же мы лечим?»), А.В. Никитина («Современные методы диагностики нейросифилиса»), С.Г. Марданлы («Новые разработки ЗАО «ЭКОлаб» в лабораторной диагностике сифилиса»), Т.А. Иванова («АмплиСенс-МУЛЬТИМПРАЙМ ПЦР тест для дифференциальной диагностики и эпидемиологического контроля за ИППП, вызванными *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis*»), С.И. Роговская («Алгоритм диагностики заболеваний шейки матки с применением молекулярно-биологических методов»).

На секционном заседании «Уrogenитальные инфекции в практике смежных специалистов» рассматривались новые стандарты и клинические рекомендации по ведению пациентов с ИППП, обсуждались вопросы ведения пациентов с патологией уrogenитальной системы как междисциплинарной проблемы. На секционном заседании с докладами выступили М.Р. Рахматулина

(«Стандарты и клинические рекомендации по ведению пациентов с ИППП и уrogenитальными инфекциями»), А.В. Зайцев («Комплексный подход к лечению и профилактике циститов»), Н.Н. Стеняева («Сексуальное здоровье в паре при ИППП»), К.О. Асланян («Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия при остроконечных кондиломах вульвы»), Н.И. Тапильская («Хронический эндометрит. Нужна ли антибиотикотерапия?»), Т.Н. Бебнева («Современный взгляд на экосистему влагалища»).

На секционном заседании «Сифилитическая инфекция: проблемы и решения» обсуждались вопросы диагностики, клиники и лечения сифилиса. Ряд докладов был посвящен актуальной проблеме — диагностике нейросифилиса. С докладами выступили Е.В. Соколовский («Сифилис: навсегда с нами?»), И.О. Смирнова («Клинико-эпидемиологические особенности сочетанной инфекции сифилиса и ВИЧ»), Ю.А. Новиков («Нейросифилис: актуальные вопросы диагностики»), А.М. Лукьянов («Современный нейросифилис: диагностика, клиника, терапия»), Г.Л. Катунин («Сравнительная эффективность современных иммунологических методов исследования цереброспинальной жидкости для диагностики нейросифилиса»), М.В. Пономарева («Лабораторная верификация диагноза нейросифилис: иммунобиологические аспекты проблемы»).

На секционном заседании «Актуальные проблемы лабораторной диагностики ИППП и дерматозов» обсуждались современные тенденции и перспективы развития лабораторной диагностики в дерматовенерологии. С докладами на секции выступили А.М. Иванов («Лабораторная диагностика ИППП: проблемы и решения»), С.В. Ротанов («Достижения лабораторной диагностики сифилиса»), Д.В. Заславский («Лабораторная диагностика врожденного сифилиса»), Н.С. Махлай («Микробиологическая диагностика трихомониаза: современные подходы»), Т.Г. Рукша («Применение молекулярно-биологических исследований в



дерматологии»), Е.В. Горелова («Урогенитальные инфекции, ассоциированные с микоплазмами: проблема антибиотикорезистентности»), И.Н. Теличко («Иммунный статус организма человека и его роль в прогнозировании клинического течения ИППП»), П.Г. Рыжих («Зависимость частоты выявления *Trichomonas vaginalis* от аналитической чувствительности методов диагностики трихомонадной инфекции»).

В рамках программы съезда состоялось секционное заседание «Итоги Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2012 гг.)». На заседании с докладами выступили сотрудники ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России А.А. Кубанов («Основные итоги выполнения ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)», подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» за 2007—2011 годы»), М.Р. Рахматулина («Организация специализированной медицинской помощи детям и подросткам с ИППП: итоги и перспективы»), С.В. Ротанов («Контроль качества лабораторной диагностики сифилиса с использованием экспертных панелей контрольных материалов»), И.А. Волков («Молекулярная диагностика ИППП: ДНК-чип для диагностики ИППП и урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами»), «Молекулярная эпидемиология возбудителей ИППП (*N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*)»), Р.Ф. Хайруллин («Новое в серодиагностике сифилиса: биомикрочип»), С.А. Полевщикова («Оптимизация микробиологических исследований для повышения эффективности диагностики гонококковой инфекции»), В.С. Соломка («Антибиотикорезистентность и математические модели прогнозирования распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителя гонококковой инфекции в Российской Федерации»).

Инновационным исследованиям, методам диагностики и терапевтическим вмешательствам в косметологии были посвящены заседания трех секций «Инновации в косметологии». С докладами на данных секциях выступили О.В. Кириенко («Клиническое применение полимономерных армирующих саморассасывающихся нитей RESORBLIFT производства CHOCMEDICAL

для коррекции инволюционных изменений кожи лица и шеи»), О.А. Громова («Влияние препарата Лаеннек на течение травматического и ожогового повреждения кожи»), И.Ю. Брагина («Патогенетический подход к антивозрастной терапии с использованием комплекса современных технологий, обеспечивающих кумулятивный и синергичный эффект в борьбе с маркерами старения. Демонстрация ключевых уходов»), О.Ю. Олисова («Фоточувствительные дерматозы. Лечение и профилактика»), В.В. Дубенский («Применение радиоволновых генераторов «Сургитрон» в дерматовенерологии и аппаратной косметологии»), Ю.Ю. Дьяченко («Алтерация — новые перспективы неинвазивного лифтинга на уровне SMAS», «Клинико-анатомические маркеры безопасной коррекции периорбитальной зоны препаратами стабилизированной гиалуроновой кислоты группы Restylane»), М.А. Молчалина («Загорелая кожа: Новые возможности лазерной эпиляции и фотокоррекции возрастных изменений в летний период»), Мишель Пельтье (Франция) («Инновационные технологии мультиспектральной фототерапии TRIWINGS LED высокой мощности в каждодневной практике дерматолога и косметолога»), Л.В. Гладских («ЛАЕННЕК-ТЕРАПИЯ — адаптивная коррекция возрастных изменений в комплексных anti-age программах. Фармакопунктурный ЛАЕННЕК-ЛИФТИНГ»), Р. Садретдинова («Метод дерматонии на аппарате Le Skin V6 (Skintonic) — основы и техника повышения эффективности инвазивных методов омоложения»), С.В. Крюкова («Возможности инновационной методики «РЕДЕРМАЛИЗАЦИЯ» как патогенетически обоснованный метод лечения инволюционных изменений кожи и коррекции эстетических недостатков»), Е.А. Аравийская («Коррекция возрастных изменений кожи в зависимости от их природы»), М.В. Русова («Применение биоревитализации в коррекции пигментации. Взгляд эндокринолога»), О.Н. Минушкин («Современные противовозрастные клиники: роль и значение в улучшении качества жизни и омоложении»). В представленных докладах был дан широкий обзор спектра современных квантовых технологий и активно дискутировались вопросы использования отдельных аппаратных методик: инфракрасного термолифтинга кожи, применения радиоволновых генераторов «Сургитрон», новых возможностей лазерной эпиляции и фотокоррекции возрастных изменений кожи, инновационных технологий мультиспектральной фототерапии высокой мощности, использования новейшей малоинвазивной системы Legato™ — аппаратной методики современной антивозрастной терапии, сочетающей трансдермальные технологии радиоволнового и ультразвукового воздействия.

На секционном заседании «Эстетическая и антивозрастная медицина: взгляд в будущее» было отмечено, что антивозрастная медицина включает не только методы косметической коррекции возрастных

изменений кожи человека, но и комплексный патогенетический подход к оценке состояния человека с учетом морфологических и функциональных изменений в тканях, происходящих при старении как в отдельных структурах (кожа и подкожная жировая клетчатка, мышцы), так и на уровне организма в целом. На заседании обсуждались вопросы тактики ведения пациентов с проблемами старения кожи, разбирались сложные клинические случаи. С докладами, посвященными проблемам антивозрастной медицины, выступили Л.В. Савельева («Эстетика и красота — путь к здоровью современного человека»), Н.Г. Коленько («Квантовые технологии в косметологии и антивозрастной медицине: лазеро- и фототерапия», «Инфракрасное излучение как патогенетический фактор фотостарения кожи»), Ю.А. Моргулис («Оптимизация репаративных процессов в коже после проведения аппаратных методов омоложения»), Ю.А. Галлямова («Система Legato™ — новейшая малоинвазивная аппаратная методика современной анти-эйдж терапии, сочетающая трансдермальные технологии iPixel RF и УЗ-воздействие»), А.В. Ковалев («Дермацевтическая косметология — современный подход в профилактике и лечении старения кожи»), Ю.Ю. Дьяченко («Препараты, стимулирующие регенерацию, в ежедневной практике дерматокосметолога»).

В рамках программы съезда было проведено 12 сателлитных симпозиумов («Актуальные вопросы диагностики и терапии урогенитальных инфекций», «Новые возможности в лечении акне», «Псориаз как системное заболевание: современный подход к выбору оптимального лечения», «Псориаз: история болезни от Галена до наших дней», «Современная фармакология на службе практического дерматолога», «Современные аспекты топической терапии аллергодерматозов с позиций доказательной медицины», «Дискуссионный клуб экспертов биологической терапии псориаза: современный стандарт терапии псориаза», «Как помочь больному псориазом снова поверить в возможность лечения?», «Эффективное взаимодействие дерматолога и косметолога в лечении пациентов с акне», «Сокращение сроков рецидивов и удлинение ремиссий — основа терапии атопического дерматита», «Инновационная лекарственная форма и новые возможности терапии дерматозов с локализацией на волосистой части головы», «Новые подходы в коррекции нарушенных функций эпидермального барьера»).

Старшим научным сотрудником научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России Л.Е. Мелехиной был проведен обучающий семинар «Современные требования к оформлению учетных и отчетных форм в медицинских организациях дерматовенерологического профиля».

Сотрудниками ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России А.Н. Львовым, О.Р. Катунинной, А.В. Ми-

ченко, Ю.Ю. Штиршнайдер проведены две школы молодого специалиста «Клинический разбор. Каков ваш диагноз?» и «Неинвазивные методы исследования в дерматологии. Основы дерматоскопии» и школа практикующего врача «Основы патоморфологической диагностики дерматозов».

Проведены заседания трех круглых столов. На заседании круглого стола «Клиническая лабораторная диагностика в медицинских организациях дерматовенерологического профиля» с докладом «Оценка деятельности клиничко-диагностических лабораторий в медицинских организациях дерматовенерологического профиля в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой» выступила зав. лабораторным центром ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России И.А. Симонова. В процессе обсуждения доклада на заседании круглого стола выступили О.В. Платонова, Т.В. Красова, А.А. Кубанов, Н.А. Долженицина, М.А. Тарасова.

Заседание второго круглого стола было посвящено вопросам нормативно-правового регулирования последипломного образования в дерматовенерологии и косметологии. Зав. научно-образовательным отделом ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России Е.Н. Волкова доложила о современной законодательной и нормативной базе в сфере послевузовского и дополнительного образования, профессиональной переподготовки по специальности «косметология». В дискуссии приняли участие А.А. Кубанова, Д.А. Борисов, А.А. Кубанов, И.О. Малова, Е.В. Москвичева.

Круглый стол «Организация деятельности медицинских организаций в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи населению по профилю «косметология» был посвящен обсуждению основных положений приказа Минздравсоцразвития России от 18.04.2012 г. № 381н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «косметология». На заседании выступили Е.А. Аравийская, А.А. Кубанова, В.А. Виссарионов, Е.А. Шугинина, А.А. Кубанов, Э.М. Должикова, Е.В. Москвичева.

В рамках съезда состоялось совещание Координационного совета дерматовенерологов СНГ, на котором были заслушаны доклады ведущих дерматовенерологов из Украины, Кыргызской республики, Узбекистана, республики Беларусь и утвержден план совместной работы на 2012 — 2013 годы.

Конференция Российского общества дерматовенерологов и косметологов была проведена 28 июня, на ней присутствовали 130 делегатов, был утвержден план научно-практических мероприятий РОДВК на 2013 г.

Закрытие съезда и принятие резолюции состоялось 29 июня 2012 г.

XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

■ С 26 по 29 июня 2012 г. в Москве состоялся XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организаторы съезда: Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России и Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов».

В работе съезда приняли участие более 800 делегатов, в том числе руководители органов управления и учреждений здравоохранения, дерматовенерологи, работающие в специализированных медицинских организациях дерматовенерологического профиля Российской Федерации, представители смежных специальностей — акушеры-гинекологи, урологи, сексопатологи, гематологи, онкологи, эндокринологи, психиатры, дерматовенерологи из стран СНГ: Белоруссии, Украины, Казахстана, Узбекистана, Азербайджана, Киргизии, а также ученые и специалисты из зарубежных стран — Италии, Испании, Латвии, Франции, Германии.

В рамках работы съезда было проведено 5 пленарных заседаний, 26 секционных заседаний, 12 спутных симпозиумов, 3 круглых стола, конференция Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Координационный совет дерматовенерологов стран СНГ, 2 школы молодых специалистов, школа практикующего врача.

В 2011 году специализированная медицинская помощь больным дерматовенерологического профиля в Российской Федерации осуществлялась на базе 185 кожно-венерологических диспансеров.

Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами в 2011 году составила 0,7 на 10 тыс. населения.

Обеспеченность населения койками дерматовенерологического профиля в 2011 году составила 1,0 на 10 тыс. населения.

Специализированная медицинская помощь больным дерматовенерологического профиля осуществлялась на 14 540 развернутых койках.

Общее число пролеченных больных составило 264 932, в том числе взрослых — 233 086, детей — 31 846.

Оборот койки в 2011 году составил 18,2 больных. Средняя длительность пребывания больного на койке — 16,6 дня.

Показатели заболеваемости в 2011 году составили:

- общая заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, — 429 469 случаев, или 302,8 случая на 100 000 населения;
- заболеваемость сифилисом — 53 773 случая, или 37,9 случая на 100 000 населения;
- заболеваемость врожденным сифилисом — 128 случаев, или 0,6 случая на 100 000 детского населения;
- заболеваемость урогенитальными ИППП — 375 696 случаев;
- заболеваемость дерматозами — 6 794 696, или 4787,9 на 100 000 населения.

Происходит реализация Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16.03.2010 г. № 151н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой».

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации утвержден Приказ от 29.09.2011 г. № 1087н «О внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 марта 2010 г. № 151н».

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации утвержден и прошел процедуру регистрации в Министерстве юстиции Российской Федерации Приказ от 17.05.2012 г. № 381н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «косметология»». Приказ вступает в силу по истечении 10 дней после дня его официального опубликования в издании «Российская газета» (Указ Президента Российской Федерации от 23.05.1996 г. № 763).

В 2012 году завершается выполнение мероприятий Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2012 гг.)», подпрограммы «Инфекции, переда-

ваемые половым путем», утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 мая 2007 г. № 280.

Цель подпрограммы — снижение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации.

В рамках подпрограммы в течение 2007—2012 гг. проводился комплекс научно-практических мероприятий, направленных на совершенствование методов профилактики инфекций, передаваемых половым путем, системы мониторинга устойчивости возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, к применяемым лекарственным препаратам, создание системы качества лабораторной диагностики возбудителей инфекций, передаваемых половым путем; разработку современных методов диагностики и лечения.

Целевыми индикаторами подпрограммы являются:

- снижение заболеваемости сифилисом до 49,2 на 100 000 населения;
- снижение заболеваемости сифилисом детей от 0 до 17 лет до 7,1 на 100 000 населения;
- снижение заболеваемости гонококковой инфекцией детей от 0 до 17 лет до 7,7 на 100 000 детского населения;
- повышение доли специализированных медицинских учреждений, осуществляющих мониторинг изменчивости возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, в общем количестве учреждений дерматовенерологического профиля до 62%;
- увеличение количества подростковых специализированных центров профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, до 60.

В результате выполнения мероприятий ФЦП коллективами учреждений здравоохранения Российской Федерации была достигнута основная цель подпрограммы — снижение заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, — и достигнуты целевые индикаторы.

Показатель заболеваемости сифилисом в 2011 году составил 37,9 случая на 100 000 населения; показатель заболеваемости сифилисом детей от 0 до 17 лет составил 5,8 случая на 100 000 детского населения; показатель заболеваемости гонококковой инфекцией детей от 0 до 17 лет составил 6,3 случая на 100 000 детского населения (таблица 1).

Организованы подростковые специализированные центры профилактики и лечения ИППП «Доверие». К 2012 году в специализированных лечебных учреждениях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации осуществляли свою деятельность 65 подростковых специализированных центров профилактики и лечения ИППП «Доверие» (планируемый показатель на 2012 год — 60).

К 2012 году 46 специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля осуществляли мониторинг изменчивости возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Работа ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России и медицинских организаций дерматовенерологического профиля в субъектах Российской Федерации, участвовавших в выполнении подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем», была одобрена Координационным советом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Следует отметить, что за прошедший год усилиями коллективов дерматовенерологических учреждений, принимавших участие в организационной, лечебной и научной работе в области дерматовенерологии, были достигнуты определенные успехи:

- выполнены целевые индикаторы ФЦП (снижение заболеваемости ИППП как среди взрослого населения, так и среди детей и подростков);
- достигнута тенденция к снижению заболеваемости дерматозами, в том числе у детского населения;
- происходит активное развитие информатизации деятельности специализированных учреждений дерматовенерологического профиля;
- осуществляется модернизация учреждений здравоохранения;
- результаты НИР, выполнявшихся российскими дерматовенерологами, соответствуют европейскому и мировому уровню.

Перспективными направлениями развития дерматовенерологической службы считаем:

- предсказательное персонализированное и профилактическое направления в терапии больных дерматозами и ИППП;
- развитие фундаментальных основ персонализированной медицины в дерматовенерологии;
- развитие научных исследований и научной инфраструктуры в рамках задач платформы «Дерматовенерология».

Приоритетными задачами являются:

- дальнейшая работа по информатизации и модернизации сети учреждений дерматовенерологического профиля;
- работа над стандартами оказания медицинской помощи;
- мониторинг порядков оказания медицинской помощи;
- развитие направления профилактики здорового образа жизни в части, касающейся профилактики ИППП и дерматозов, в том числе у детей и подростков;
- разработка Программы элиминации врожденного сифилиса на территории Российской Федерации.

Преобразования ресурсной базы специализированных дерматовенерологических учреждений в период модернизации системы здравоохранения Российской Федерации

М.М. Бутарева, Л.Е. Мелехина, М.А. Каспирович

Transformation of the resource basis of specialized dermatovenerologic establishments during the upgrading of the healthcare system in Russian Federation

M.M. BUTAREVA, L.E. MELEKHINA, M.A. KASPIROVICH

об авторах:

М.М. Бутарева — к.м.н., зав. дневным стационаром ФГБУ «ГНЦДК»

Минздравсоцразвития России

Л.Е. Мелехина — ст.н.с. научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК»

Минздравсоцразвития России

М.А. Каспирович — м.н.с. научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК»

Минздравсоцразвития России

Представлен анализ реструктуризации ресурсной базы специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля и обеспеченности населения данным видом медицинской помощи.

Ключевые слова: **дневной стационар, круглосуточный стационар, стационарозамещающие технологии, койко-место, место, койка круглосуточного стационара, здравоохранение, кожно-венерологический диспансер, амбулаторно-поликлиническое учреждение, лечебно-профилактическое учреждение, полномочия в сфере здравоохранения, модернизация здравоохранения.**

Representation of the analysis of the restructuring of the resource base for specialized medical organizations with dermatovenerologic profile and procurement of the population with such kind of medical assistance.

Key words: **day hospital, round the clock hospital, hospital replacement technologies, bed, place, round the clock hospital bed, healthcare, dermatovenerologic dispensary, dispensary health unit, prevention and treatment facility, authorities in the field of healthcare, healthcare upgrading.**

■ **Амбулаторно-поликлиническая медицинская помощь** в структуре национального здравоохранения в настоящее время занимает лидирующие позиции, ввиду того что более 70% населения, обращающегося за медицинской помощью, получают услуги в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений. Несмотря на это в 2010 г. из бюджета Российской Федерации было выделено более 60% средств (от общего объема финансирования здравоохранения) на долю наиболее ресурсоемкой стационарной медицинской помощи [1].

Превосходящее в два раза значение интегрального показателя объемов госпитализации (число койко-дней в расчете на человека) в Российской Федера-

ции по сравнению с аналогичным средним показателем по Европейскому союзу указывает на высокую «затратность» бюджета отечественного здравоохранения на данный вид помощи. Вместе с тем в Российской Федерации отмечается избыточный уровень госпитализации, при которой каждый третий случай с медико-экономической точки зрения является необоснованным [2, 3].

Во многих зарубежных странах, таких как Канада, Италия, Великобритания, лечебная сеть функционирует в условиях жестких финансовых ограничений. Развитие сети отделений краткосрочного пребывания и стационаров на дому сократило часть расходов

на стационарное обслуживание [4]. В странах Европейского союза разработан и действует «Протокол оценки обоснованности использования стационарной помощи», в котором отражены основные критерии, оценивающие необходимость использования стационарных или поликлинических ресурсов при выборе терапии индивидуально для каждого пациента, что позволяет более рационально использовать финансовые ресурсы [5].

Происходящее реформирование национального здравоохранения существенно не повлияло на переориентацию деятельности медицинских организаций. Одним из основных направлений в совершенствовании оказания медицинской помощи по-прежнему остается развитие первичной медико-санитарной помощи на базе муниципального здравоохранения и перераспределение части объектов медицинской помощи из стационарного звена в амбулаторный сектор — перемещение с госпитального звена контингента больных, медицинская помощь которым может быть оказана на амбулаторном уровне [6].

Согласно данным официальной государственной статистики, последние годы характеризуются высоким показателем заболеваемости хроническими дерматозами среди трудоспособного населения, а также увеличением частоты встречаемости тяжелых форм дерматозов, резистентных к различным видам терапии. Хроническое рецидивирующее течение заболеваний требует поиска новых, экономически более целесообразных форм организации лечебного процесса, тем самым обеспечивается внедрение принципов экономически обоснованного менеджмента в процесс оказания медицинской помощи.

Проведенный нами анализ данных форм официальной государственной статистики ресурсов здравоохранения показал, что в ресурсном обеспечении

специализированной службы по профилю «Дерматовенерология» за период 2000—2010 гг. произошли следующие значимые структурные преобразования. Сокращение числа кожно-венерологических диспансеров в целом по Российской Федерации более чем на 30% (2000 г. — 341; 2010 г. — 219) привело, соответственно, к снижению обеспеченности населения диспансерами данного типа с 0,23 до 0,16 на 10 000 населения (рис. 1).

Значительное сокращение числа медицинских учреждений было отчасти обусловлено вступлением в силу Федерального закона 122-ФЗ от 22.08.2004 г. «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием Федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации»», в соответствии с которым оказание специализированной медицинской помощи стало обязательством субъектов Российской Федерации и было возложено на территориальные органы его исполнительной власти [8].

Однако, несмотря на реорганизацию специализированной дерматовенерологической службы, обеспеченность населения кадровым потенциалом медицинских работников не изменилась и осталась на уровне 0,7 на 10 000 населения [9]. Число физических лиц врачей дерматовенерологов на занятых должностях в конце 2000 г. составило 9973, а в конце 2010 г. — 10142 (рис. 2).

Реструктуризацию коечного фонда медицинских организаций наглядно можно продемонстрировать на

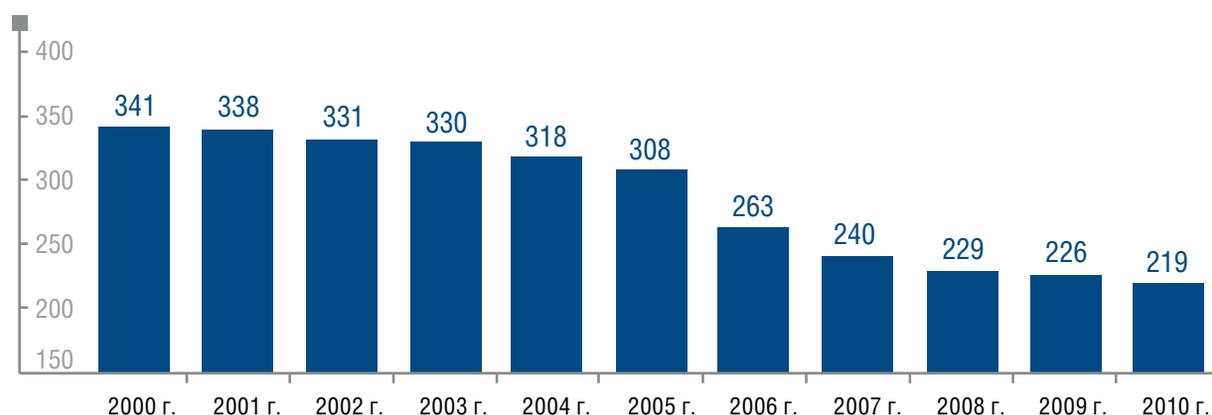


Рис. 1. Динамика ресурсов дерматовенерологической службы Российской Федерации — число КВД (2000—2010 гг.)

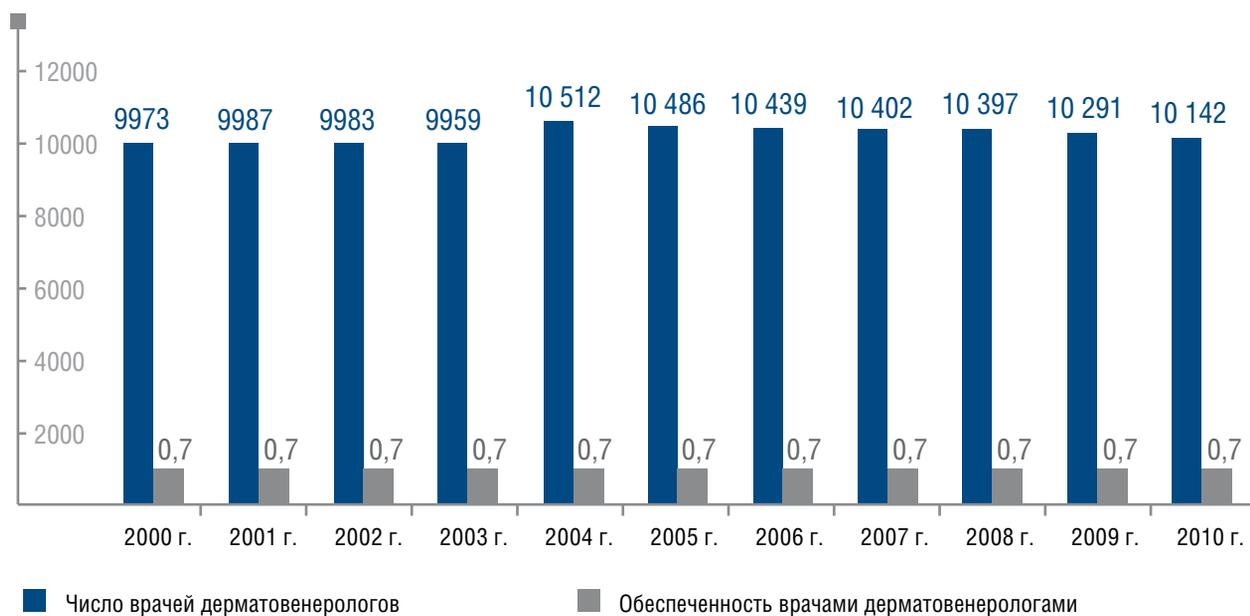


Рис. 2. Структурные изменения кадровых ресурсов дерматовенерологической службы Российской Федерации (2005—2010 гг.)

изменениях, произошедших в учреждениях дерматовенерологического профиля.

За последние восемь лет коечный фонд дерматовенерологических учреждений снизился более чем на 40% (с 23 594 в 2002 г. до 15 713 в 2010 г.) и, соответственно, обеспеченность населения круглосуточными дерматовенерологическими койками в расчете на 10 000 населения также снизилась с 1,96 в 2000 г. до 1,1 в 2010 г. (рис. 3).

Это обстоятельство было обусловлено реорганизацией части круглосуточных дерматовенерологических коек в койко-места дневных стационаров [9, 10].

Оценить мощность коечного фонда дневных стационаров возможно лишь начиная с 2002 г., поскольку информация стала собираться только с этого года. В 2002 г. для больных дерматовенерологического профиля было развернуто всего 2899 койко-мест в дневных стационарах при больничных учреждениях, в том



Рис. 3. Динамика ресурсов дерматовенерологической службы РФ — коечный фонд КВД, обеспеченность населения койками (2000—2010 гг.)

числе 2800 койко-мест для взрослых, 99 — для детей. Количество койко-мест дневных стационаров дерматовенерологического профиля при больничных учреждениях составило 3,6% от общего коечного фонда дневных стационаров, организованных при больничных учреждениях в целом по Российской Федерации.

За период с 2002 по 2008 г. коечный фонд дневных стационаров при больничных учреждениях для взрослых практически не изменился и составил в 2010 г. 2833 среднегодовых койко-места против 2800 в 2002 г.

При этом следует отметить, что коечный фонд дневных стационаров при больничных учреждениях для детей увеличился по сравнению с 2002 г. в 2,5 раза и составил 253 среднегодовых койко-места в 2010 г. против 99 среднегодовых койко-мест в 2002 г. (рис. 4).

Несмотря на то что коечный фонд дневных стационаров при больничных учреждениях для взрослых не изменился, а для детей увеличился в 2,5 раза, интенсивность использования койко-мест увеличилась в дневных стационарах как для взрослого населения, так и для детей. Число пролечившихся больных к 2010 г. увеличилось на 20% и в том, и в другом случае; в 2002 г. в дневных стационарах при больничных учреждениях лечение получил 47 941 взрослый больной, а в 2010 г. — 57 814; в дневных стационарах для детей — в 2002 г. — 1430, в 2010 г. — 4796 детей (рис. 5).

Важно отметить, что из числа больных, получивших лечение в дневных стационарах при больничных учреждениях, среди взрослых и детей нуждались в продолжении дальнейшего лечения в условиях круглосуточного стационара только 1 и 2% соответственно.

Несколько иная ситуация прослеживается с коечным фондом дневных стационаров дерматовенерологического профиля, развернутых при амбулаторно-поликлинических учреждениях (при АПУ). Наблюдается интенсивное наращивание коечного фонда дневных стационаров при АПУ для взрослых. Так, если в 2002 г. общее число среднегодовых мест составляло 755, то к концу 2008 г. число мест увеличилось до 1945, соответственно увеличивается и число больных, получивших в них лечение; в 2002 г. было пролечено — 17 227, а в 2010 г. — 45 998 (рис. 6).

К 2008 г. число мест в дневных стационарах при АПУ для детей снизилось почти на 20% (81 место в 2002 г. против 66 в 2008 г.), однако число пролеченных больных за этот период увеличилось почти в 2,5 раза (с 487 в 2002 г. до 1324 в 2008 г.) (рис. 7).

Если количество среднегодовых мест дневных стационаров при АПУ для взрослых на протяжении изучаемого периода ежегодно увеличивалось — в среднем на 300 мест, то число мест в дневных стационарах при АПУ для детей колебалось, то снижаясь, то увеличиваясь (рис. 8).

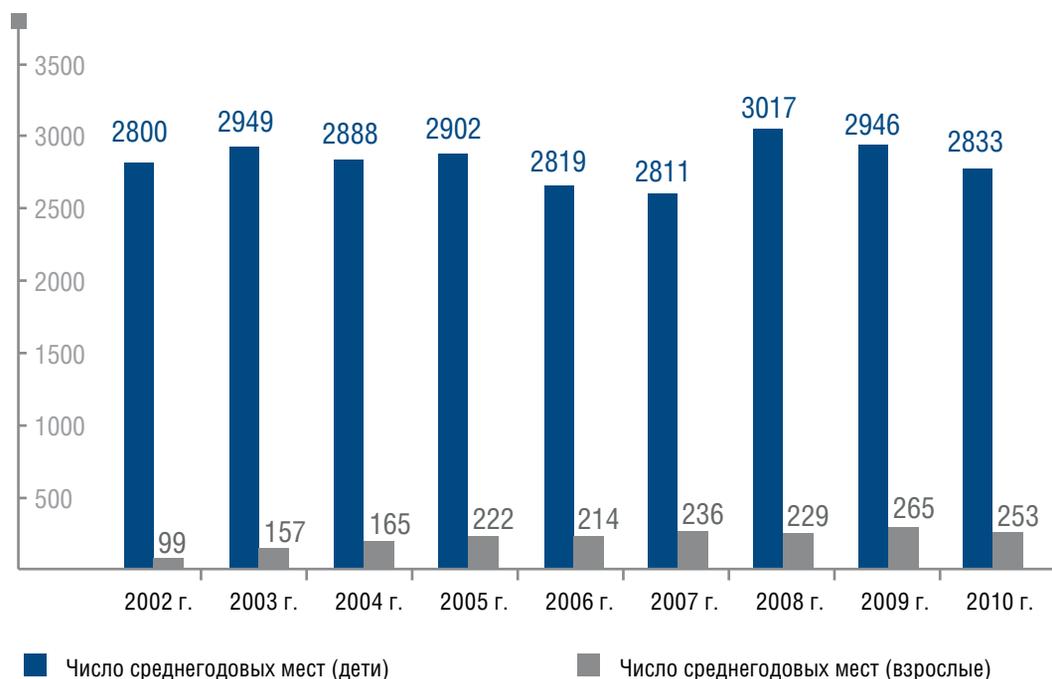


Рис. 4. Динамика ресурсов дерматовенерологической службы РФ — коечный фонд дневных стационаров при больничных учреждениях (2002—2010 гг.)

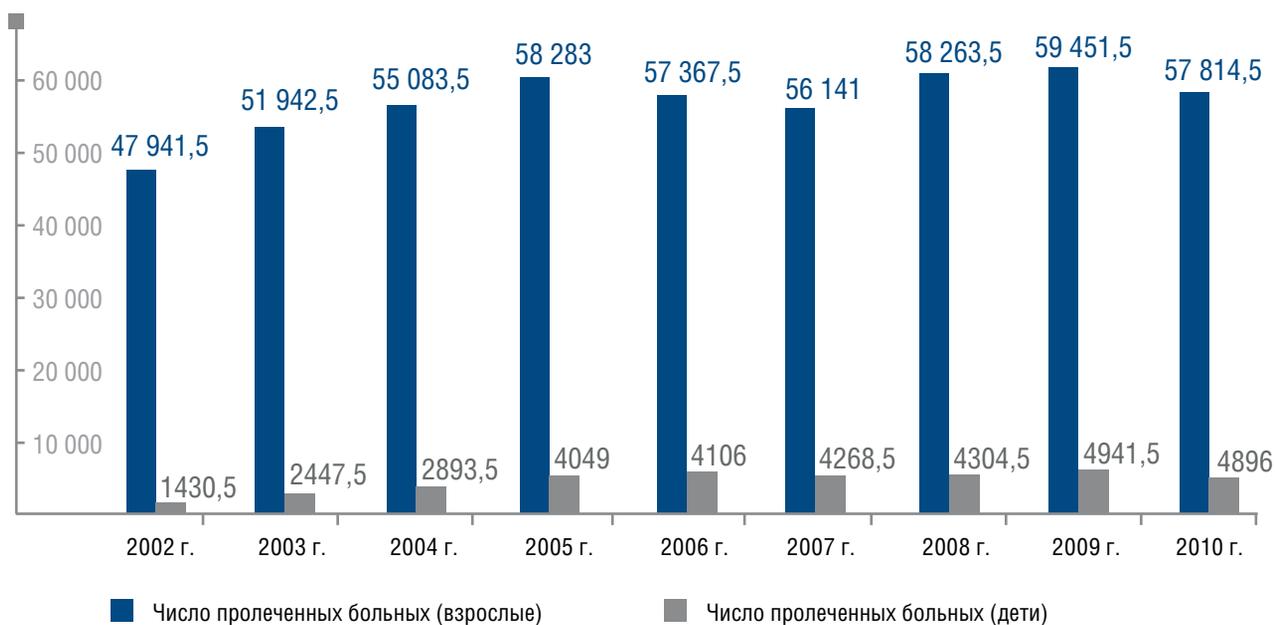


Рис. 5. Число больных, пролеченных в дневных стационарах при больничных учреждениях дерматовенерологического профиля в РФ (2002—2010 гг.)

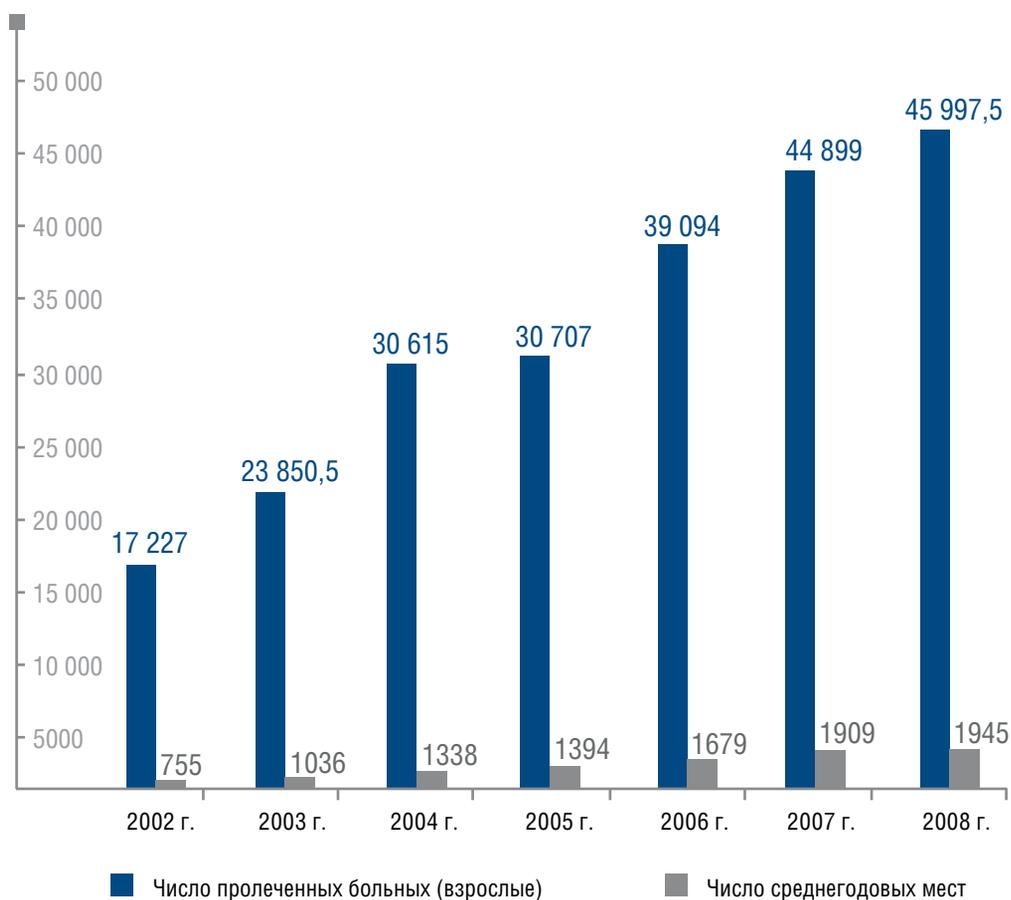


Рис. 6. Динамика ресурсов дерматовенерологической службы РФ — коечный фонд дневных стационаров при АПУ для взрослых, число пролеченных в них больных (2002—2008 гг.)

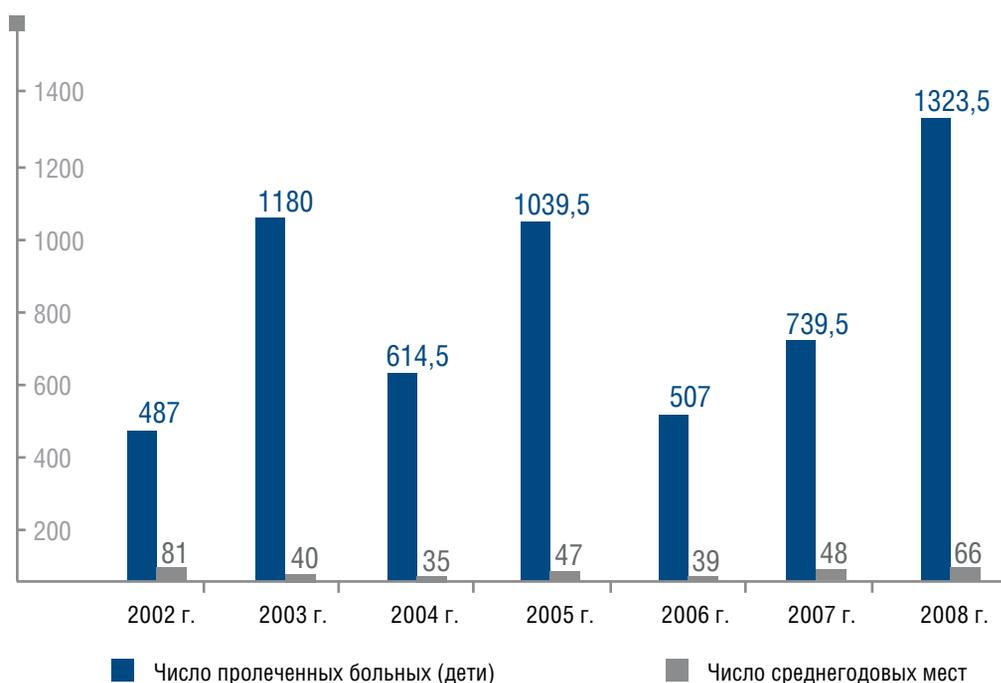


Рис. 7. Динамика ресурсов дерматовенерологической службы РФ — коечный фонд дневных стационаров при АПУ для детей, число пролеченных в них больных (2002—2008 гг.)

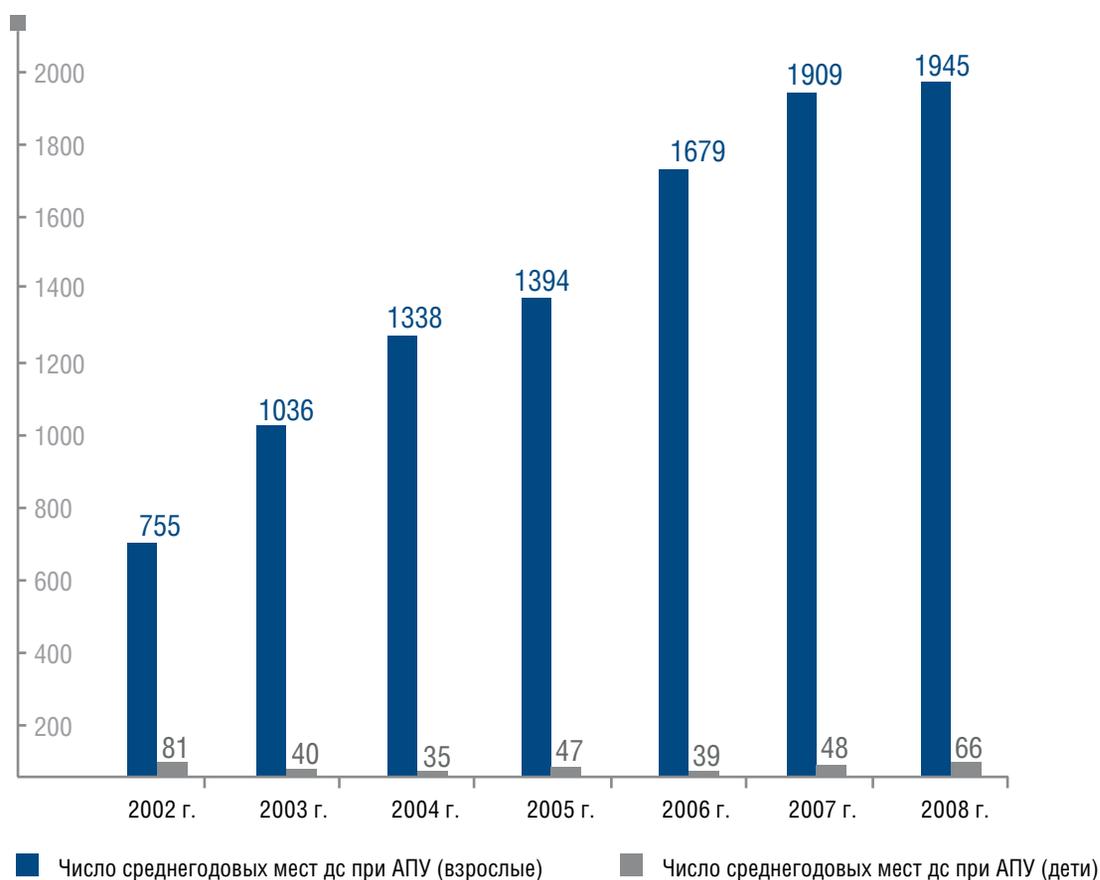


Рис. 8. Динамика числа среднегодовых мест в дневных стационарах при АПУ для взрослых и детей (2002—2008 гг.)

Анализ данных официальной статистической отчетности Российской Федерации за период 2002—2010 гг. показал более эффективную работу круглосуточной койки дерматовенерологического профиля и койко-места дневного стационара при больничном учреждении.

Среднее число дней работы круглосуточной дерматовенерологической койки в 2010 г. составило 310 дней против 300 дней в 2002 г. Несколько увеличилось среднее число дней работы койко-места дневного стационара при больничном учреждении, достигнув 296 дней в 2010 г., против 290 — в 2002 г. Вместе с тем

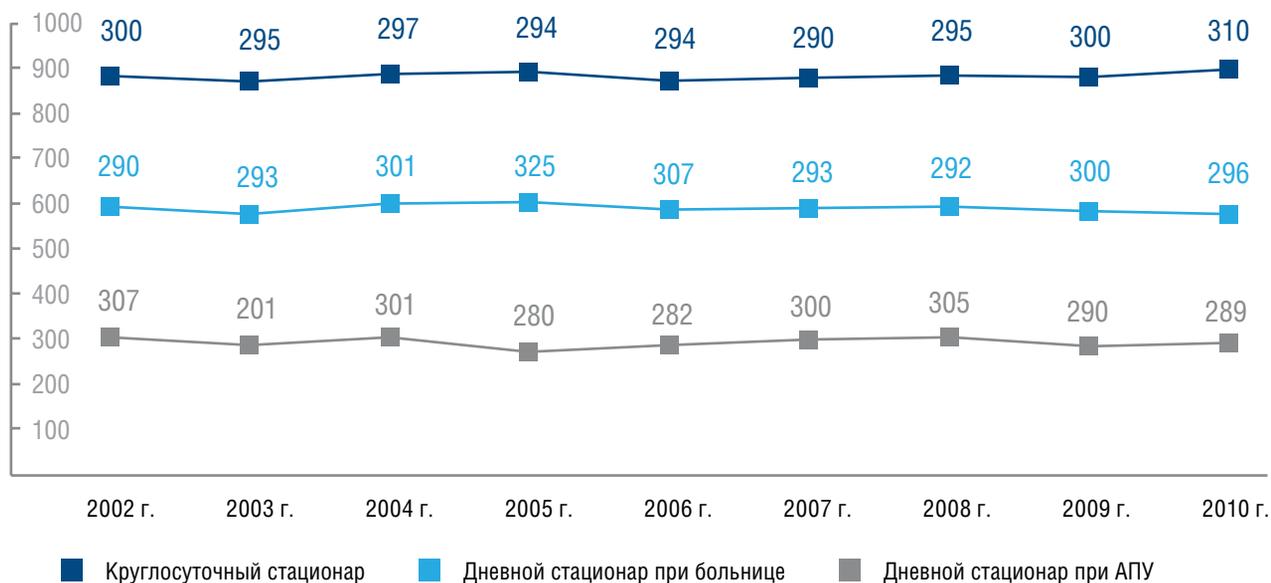


Рис. 9. Число дней работы койки (койко-места) в стационарах дерматовенерологического профиля (2002—2010 гг.)

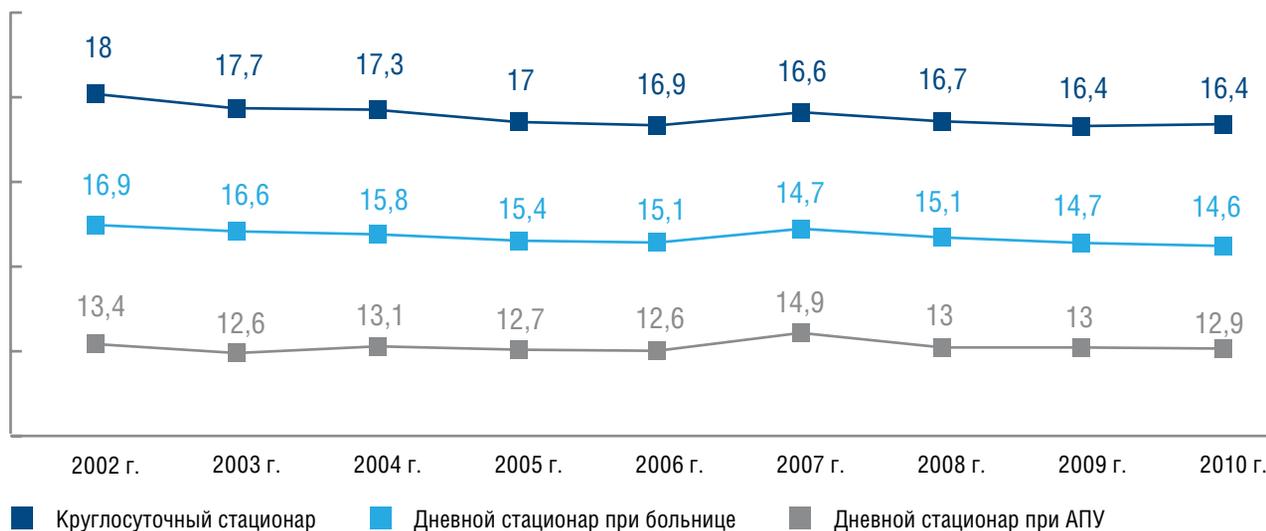


Рис. 10. Число дней пребывания больного в стационарах дерматовенерологического профиля (2002—2010 гг.)

среднее число работы места дневного стационара при АПУ снизилось с 307 дней в 2002 г. до 289 дней в 2010 г. (рис. 9).

Средняя длительность пребывания больного как на койке в круглосуточном стационаре дерматовенерологического профиля, так и на койко-месте (месте) в дневных стационарах при больничном учреждении и при АПУ за изучаемый период снизилась. В круглосуточном стационаре длительность пребывания больного на койке снизилась на 3% — с 18,0 дней в 2001 г. до 16,4 дня лечения в 2010 г. Если в 2002 г. аналогичный показатель в дневном стационаре при больничном учреждении составлял 16,9 дня, то к 2010 г. — 14,6 дня лечения (на 2,5%). В дневном стационаре при АПУ изучаемый показатель снизился до 12,9 дня лечения в 2010 г. по сравнению с 13,4 дня в 2002 г. (на 1,7%) (рис. 10).

Таким образом, реструктуризация ресурсного обеспечения медицинских организаций данного профиля, а именно, сокращение количества кожно-венерологических диспансеров в целом по Российской Федерации и перераспределение коечного фонда между круглосуточными и дневными стационарами, не отразилась на обеспеченности населения врачами дерматовенерологами и объемах оказания медицинской помощи данного вида.

Интенсификация и рациональное использование коечного фонда привели к уменьшению объемов стационарной помощи при одновременном увеличении объемов стационарозамещающих ресурсоемких технологий, что соответствует одному из основных условий успешной реализации стратегии совершенствования системы современного здравоохранения [5]. ■

Литература

1. Денисов И.Н. Актуальные аспекты формирования первичной медико-санитарной помощи. Главврач. 2010; 7: 29—31.
2. Анопченко Т.Ю., Максимов Д.А. Организация стационарной медицинской помощи населению крупного города в современных условиях. Экономические аспекты стратегии модернизации России. Сборник научных трудов / Под ред. проф. В.А. Алешина, проф. М.А. Чернышева, проф. Т.Ю. Анопченко. Ростов н/Д.: Изд-во «Ака-демЛит», 2011; 208.
3. Шабунова А.А. Здоровье населения в России: состояние и динамика. Монография. Вологда: ИСЭРТ РАН, 2010: 408.
4. Мартыничик С.А., Тимчинский Д.Л. Совершенствование механизмов оплаты стационарной помощи в системе добровольного медицинского страхования. Здравоохранение 2008; (5): 67—74.
5. Комаров Ю.М. Медицинское страхование: опыт зарубежного здравоохранения. Вестн. гос. соц. страх. 2009; (1): 65—75.
6. Доклад о результатах экспертной работы по актуальным проблемам социально-экономической стратегии России на период до 2020 г. Стратегия-2020: Новая модель роста — новая социальная политика.
7. Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Мартынов А.А. Лечение больных псориазом в случае резистентности к инфликсимабу. Вестн. дермат. и венер. — 2011. [6]: 69—72.
8. Федеральный закон 122-ФЗ от 22.08.2004 г. «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием Федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».
9. Сборник «Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения» Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамент организации медицинской профилактики, медицинской помощи и развития здравоохранения. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения за 2000—2010 гг. Москва.
10. Сводная отчетная форма № 14-ДС «Сведения о деятельности дневных стационаров лечебно-профилактического учреждения» по Российской Федерации за 2002—2010 гг.

Перспективы изучения патогенеза воспаления и зуда при atopическом дерматите и псориазе

А.Н. Львов, О.Р. Катунина, Л.Ф. Знаменская, А.В. Миченко, Ю.Ю. Егорова, Л.А. Иноятова, Р.Ф. Хайруллин, И.А. Волков

Prospects of studies the mechanisms of inflammation and itching pathogenesis at atopic dermatitis and psoriasis

A.N. LVOV, O.R. KAT UNINA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.V. MICHENKO, Y.Y. EGOROVA, L.A. INOYATOVA, R.F. HAIRULLIN, I.A. VOLKOV

об авторах:

А.Н. Львов — д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

О.Р. Катунина — к.м.н., доцент, заведующий лабораторией патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., заведующий отделом дерматологии, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

А.В. Миченко — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Ю.Ю. Егорова — врач-дерматовенеролог ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.А. Иноятова — аспирант отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Р.Ф. Хайруллин — к.х.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

И.А. Волков — к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Многие наблюдения подтверждают влияние нервно-психических факторов на манифестацию и эксацербацию atopического дерматита и псориаза. В настоящее время предполагается, что нервная система посредством секреции нейромедиаторов может оказывать влияние на различные процессы, включая иммуноопосредованное воспаление, играющее ключевую роль в патогенезе данных дерматозов. В настоящей статье даны обобщенные сведения о перспективных направлениях дальнейшего изучения участия нервной регуляции в патогенезе этих дерматозов.

Ключевые слова: **атопический дерматит, псориаз, патогенез, зуд, нейромедиаторы.**

Many findings confirm the influence of neuropsychic factors on the manifestation and exacerbation of the atopic dermatitis and psoriasis. Nowadays it is assumed that by means of neurotransmitters' secretion the nervous system can influence different processes, including the immune mediated inflammation, which has the key role in the pathogenesis of such dermatosis. The article hereunder contains comprehensive data on prospective trends of following studies of the nervous regulation participation in the pathogenesis of such dermatosis.

Key words: **atopic dermatitis, psoriasis, pathogenesis, itching, neurotransmitters.**

■ Атопический дерматит и псориаз являются наиболее распространенными хроническими дерматозами. Ведущую роль в развитии этих заболеваний играет генетическая предрасположенность, при наличии которой воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных факторов может инициировать каскад реакций, приводящих к манифестации или эскалации симптомов. В настоящее время регистрируется рост заболеваемости, а также наблюдается увеличение частоты развития тяжелых форм данных заболеваний. Особенностью этих дерматозов является рецидивирующий характер течения кожного процесса, локализация высыпаний на открытых участках кожного покрова, что наряду с развитием интенсивного зуда, наблюдающегося все чаще не только при атопическом дерматите, но и при псориазе, отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов. В ряде случаев отмечается резистентность к современным методам терапии, в этой связи актуальным остается дальнейшее изучение механизмов развития данных дерматозов, а также поиск новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о взаимосвязи нервной и иммунной систем. Показано, что клетки иммунной системы экспрессируют большое количество рецепторов для нейромедиаторов и гормонов и иммунный ответ может модулироваться нейрохимически. Хорошо известно влияние острого и хронического стресса, тревоги и депрессии на реакции врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе посредством повышения уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, например интерлейкина (ИЛ)-6. И наоборот, воспаление само по себе сопровождается повышенной выработкой медиаторов воспаления, что может способствовать развитию депрессивных симптомов и тревожности [1, 2].

Несомненна роль психогенных факторов в манифестации и эскалации атопического дерматита и псориаза, относимых, согласно современной классификации, к психосоматическим заболеваниям [3]. В настоящее время общепризнано, что нервная система посредством секреции нейропептидов может оказывать влияние на иммунную систему и способствовать поддержанию патологического процесса при ряде заболеваний, в том числе при псориазе и атопическом дерматите [1, 2, 4]. Факт участия нервной системы в развитии воспаления при псориазе и атопическом дерматите подтверждают наблюдения унилатерального разрешения высыпаний в областях посттравматического нарушения иннервации кожи и рецидив заболевания при регенерации нервных волокон и восстановлении чувствительности [5, 6].

Нейропептиды представляют собой группу пептидов, содержащих от 2 до 50—60 аминокислотных остатков, большинство из которых имеют линейную структуру, но встречаются и циклические молекулы

(например, соматостатин). Нейропептиды проявляют свое действие путем связывания с рецепторами — членами суперсемейства G-белковых рецепторов (GPCR), содержащими 7 трансмембранных доменов. Накопленные знания о разнообразных нейропептидах и их биологических эффектах позволяют выделить понятие пептидергической системы. Нейропептиды широко представлены в мозге и периферической нервной системе, а также практически во всех тканях и биологических жидкостях организма. Они вырабатываются в чувствительных нервных миелинизированных А-волоках и немиелинизированных С-волоках. Таким образом, чувствительные нервы кроме проведения афферентных импульсов из кожи в ЦНС также выполняют функцию нейросекреции. Проведение импульсов по чувствительным нервным волокнам может происходить под действием экзогенных механических, химических и биологических стимулов [7].

Различными лабораторными методами показано присутствие в коже человека большого количества нейропептидов, нейрогормонов, нейротрофинов (НТ), включая фактор роста нервов (ФРН), субстанцию Р (SP), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейрокинин А (НК А), нейротензин, нейропептид Y, соматостатин, полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), β -эндорфин, энкефалин, галанин, динорфин, секретонейрин, ацетилхолин, эпинефрин, норэпинефрин, α - γ -меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон и др. [7, 8]. В коже нейропептиды помимо секреции чувствительными нервами вырабатываются некоторыми клетками — кератиноцитами, эндотелиальными клетками, клетками Меркеля, фибробластами, лейкоцитами. В различных нервных волокнах и клетках нейропептиды представлены в разных соотношениях и концентрациях, однако факторы, регулирующие их выработку и взаимодействие, изучены недостаточно [7—9].

Предполагается участие нейропептидов в патогенезе атопического дерматита, псориаза, а также других заболеваний кожи: парапсориаза [10], грибовидного микоза и синдрома Сезари [11, 12], аллергического дерматита [13], розацеа [14], нумулярной экземы [15], мастоцитоза [16], крапивницы [17], гнездной алопеции [18].

Псориаз

Как известно, в настоящее время псориаз рассматривается как хронический мультифакторный дерматоз с генетической предрасположенностью. Основными характеристиками патологического процесса при этом признаны: иммунное воспаление, сопровождающееся активацией Т-лимфоцитов, избыточной продукцией медиаторов иммунного ответа — цитокинов (интерферона гамма — ИНФ- γ , фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1, 2, 6, 8, 17 иммунными

и неиммунными клетками); нарушение дифференцировки кератиноцитов, а также избыточный ангиогенез и вазодилатация в дерме [19]. Многими наблюдениями подтверждена роль эмоционально-стрессовых ситуаций в манифестации заболевания и развитии экзацербации дерматоза. Отличием высыпаний при псориазе является их симметричность, что может быть обусловлено особенностями распределения периферических сенсорных нейронов [20].

Атопический дерматит

В основе атопического дерматита лежит хроническое аллергическое воспаление. Патогенез атопического дерматита является полифакторным при ведущей роли иммунных нарушений. Ведущим иммунопатологическим механизмом развития атопического дерматита является изменение соотношения Th1/Th2-лимфоцитов в сторону Th2-хелперов, что приводит к изменению цитокинового профиля и высокой продукции специфических IgE-антител. В качестве пускового механизма при атопическом дерматите выступает взаимодействие аллергенов со специфическими антителами (реагинами) на поверхности тучных клеток. Различные триггерные факторы (в первую очередь аллергены различных групп — пищевые, бытовые, пыльцевые) усиливают аллергическое воспаление путем неспецифического инициирования высвобождения медиаторов аллергического воспаления (гистамина, нейропептидов, цитокинов ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13), которые имеют провоспалительные характеристики [21].

Ключевым клиническим симптомом при атопическом дерматите является зуд. Довольно часто, более чем в 70% случаев, по данным зарубежных исследователей, наблюдается развитие зуда и при псориазе. Поскольку данный симптом значительно ухудшает качество жизни пациентов, патогенез зуда при различных дерматозах является предметом исследований во многих научных центрах мира. В настоящее время зуд рассматривается как один из видов субпороговой боли. Патогенез его сложен, считается, что в его развитии могут принимать участие разнообразные факторы, такие как высвобождение гистамина тучными клетками, экспрессия различных цитокинов, нейропептидов, протеаз, эйкозаноидов, опиоидов, каннабиноидов, аминов [22—24].

Многофакторность механизмов развития зуда при псориазе продемонстрирована M. Nakamura и соавт. [25]. Среди факторов, влияющих на интенсивность зуда, исследователи отмечают повышение иннервации эпидермиса и дермы, а также дополнительно выделяют участие следующих компонентов пептидергической системы в формировании чувства зуда у больных псориазом: увеличение нейронов, секретирующих SP в периваскулярных областях, выраженное повышение экспрессии ФРН в эпидермисе, а также повы-

шение экспрессии высокоаффинного рецептора ФРН (TrkA) в базальных кератиноцитах и нервах дермы. Также у больных псориазом с выраженным зудом выявлено снижение экспрессии нейтральной эндонуклеотидазы в базальном слое эпидермиса, эндотелии кровеносных сосудов; дегрануляция тучных клеток в сосочках дермы, повышение количества лимфоцитов, экспрессирующих ИЛ-2, а также повышение экспрессии E-селектина. При этом исследователями не было найдено различий экспрессии у пациентов с зудом и без него в пораженной коже при изучении других нейромедиаторов (нейротрофический фактор головного мозга — BDNF, НТЗ, ВИП, нейропептид Y, соматостатин, низкоаффинный рецептор ФРН (p75) и ангиотензин-превращающий фермент) [25]. В другом наблюдении у больных псориазом с выраженным зудом гипериннервация кожи сопровождалась повышением экспрессии на кератиноцитах рецептора к SP, высокоаффинного рецептора к ФРН-TrkA, рецепторов к CGRP, не было найдено различий в выработке ФРН, SP, CGRP, ВИП, PACAP и рецептора к PACAP, низкоаффинного рецептора к ФРН, НТ4 [26].

Явная роль гипериннервации кожи и нейромедиаторов ФРН, SP, CGRP прослеживается и в развитии воспаления и зуда при атопическом дерматите. Так, по данным исследований Jarvicallio A. et al., в пораженной и непораженной коже у больных атопическим дерматитом выявлено повышение числа тучных клеток и увеличение количества нервных волокон, секретирующих SP и CGRP, что может способствовать секреции кератиноцитами цитокинов и усилению воспаления [27]. Отмечается повышение уровня CGRP в плазме крови у больных атопическим дерматитом, испытывающих интенсивный зуд, по сравнению с больными атопическим дерматитом с незначительным зудом [28]. Повышение количества ФРН и SP в плазме было выявлено у пациентов с атопическим дерматитом, а также отмечена положительная корреляция между уровнем этих пептидов и тяжестью заболевания [29, 30].

Рядом исследований показано увеличение плотности нервных волокон в пораженной коже при псориазе и атопическом дерматите, что также сопряжено с интенсивностью зуда [31, 32]. В связи с этим перспективным является изучение факторов, обуславливающих процессы роста нейронов. По современным представлениям, плотность нервных волокон в коже предположительно регулируется соотношением ряда факторов, способствующих элонгации (росту) (ФРН, амфигулин — AP) и редукции (семафорин 3A — Сема3A) нейронов [32].

Фактор роста нервов (ФРН) принадлежит к семейству нейротрофинов (НТ), к которым также относятся BDNF, НТЗ, НТ4 и НТ5. ФРН увеличивает пролиферацию афферентных нервных окончаний и их чувствительность, а также способствует повышению

выработки других нейропептидов. Так, ФРН регулирует экспрессию CGRP и SP чувствительными нервами посредством индукции синтеза мРНК генов препротакинина А, кодирующего SP, и гена кальцитонина, кодирующего CGRP [7].

Экспрессия ФРН на кератиноцитах является ключевым регулятором плотности нервных волокон в очагах поражения при атопическом дерматите, псориазе, узловатой чесотке, контактном дерматите [7, 33, 34]. Многие цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, могут вызывать продукцию ФРН фибробластами, эндотелиальными клетками, клетками глии [7].

Кроме того, показано увеличение экспрессии ФРН на культуре кератиноцитов под действием ФНО- α . Обнаружена экспрессия рецепторов к ФНО- α на периферических нервах, а также предполагается участие данного цитокина в росте (элонгации) нервов в воспаленной коже [35, 36]. ФНО- α также может непосредственно действовать на чувствительные нервные окончания, но детали взаимодействия пока точно неясны. В некоторых исследованиях на животных в качестве перспективного направления рассматривается использование блокатора ФНО- α — этанерсепта в лечении нейропатической боли при повреждениях периферических нервов [37].

В исследованиях, проведенных *in vitro*, продемонстрирован широкий спектр действия ФРН на популяцию миелоидных и лимфоидных клеток: их пролиферацию, хемотаксис, синтез и высвобождение цитокинов и иммуноглобулинов [7, 33, 38]. Таким образом, ФРН, возможно, влияет на процессы воспаления главным образом посредством регуляции функции иммунных клеток, модулируя синтез нейропептидов, которые, в свою очередь, индуцируют воспалительную реакцию.

ФРН способствует гиперпролиферации кератиноцитов, возможно, предотвращая апоптоз кератиноцитов через действие на высокоаффинные рецепторы TrkA. Культивирование кератиноцитов с ФРН приводит к повышению продукции специфических хемокинов, в том числе CCL5 /RANTES. Данный хемокин вовлечен в патогенез псориаза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, может вырабатываться активированными Т-клетками, усиливая воспаление, является хемоаттрактантом для эозинофилов, моноцитов, клеток памяти [33, 39].

В последнее время активно изучается участие нейротрофинов в процессах ангиогенеза [40]. Так, ФРН индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, экспрессирующих высокоаффинный Trk и низкоаффинный p75 рецепторы к ФРН [41, 42]. ФРН повышает уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в клетках нейронов и стимулирует ангиогенез в условиях ишемии. VEGF является ключевым фактором ангиогенеза и, возможно, может проявлять нейротрофические свойства [43]. Продемонстрировано, что ней-

ротрофины посредством TrkA вызывают повышение экспрессии VEGF через индукцию Hypoxia-Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) [40, 44]. Разрабатывается терапевтическая стратегия использования антагонистов VEGF в лечении заболеваний, сопровождающихся избыточным ангиогенезом. В исследовании на модели псориазоподобного дерматоза у мышей показана эффективность использования системного блокатора VEGF-A, отмечено уменьшение числа и размеров кровеносных и лимфатических сосудов дермы, а также инфильтрация дермы Т-лимфоцитами и нормализация дифференцировки кератиноцитов [45].

S. Raychaudhuri и соавт. продемонстрировали повышенную экспрессию ФРН на кератиноцитах в пораженной и непораженной псориазом коже. По их мнению, это может лежать в основе феномена Кебнера [46]. Участие ФРН в патогенезе псориаза подтверждается и в опыте с ксенотрансплантантной моделью псориаза на мышах, у которых на фоне применения блокатора высокоаффинного рецептора TrkA ФРН (K252a) наблюдали уменьшение клинических проявлений и гистологических признаков псориаза [47].

У пациентов с атопическим дерматитом отмечается повышенное содержание ФРН в плазме крови, моче и слюне, что коррелирует с тяжестью заболевания [29, 48]. Кроме того, имеется сообщение о том, что экспрессия ФРН увеличивается в очагах пораженной кожи при атопическом дерматите и повышение его количества наблюдается при обострении заболевания [34]. Методом иммуногистохимического анализа выявлена положительная корреляция между уровнем ФРН и интенсивностью зуда, а также выраженностью кожных проявлений (эритемы и ксероза кожи) [49].

К факторам элонгации (роста) нервов наряду с ФРН относится амфирегулин (AP) — белок, принадлежащий к семейству эпидермальных факторов роста, участвующий в процессах пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. AP играет важную роль в гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе и прогрессии некоторых эпителиальных опухолей [50]. На модели трансгенных мышей повышенная экспрессия AP стимулировала развитие псориазиформных высыпаний [50].

Предполагается участие AP в регуляции плотности нервных волокон [31, 51]. Повышенная экспрессия AP показана на модели мышей с атопическим дерматитом [31]. Примечательно, что ФНО- α может способствовать выработке AP на кератиноцитах [52].

Семафорин 3А представляет собой диффундирующую молекулу, которая участвует в регуляции роста нейронов посредством взаимодействия с рецепторным комплексом нейропелин-1/плексин-а [53]. В опытах на NC/Nga мышшиной модели атопического дерматита показана противовоспалительная и противозудная активность топического использования Сема3А [54]. Показана экспрессия Сема3А в культу-

ре кератиноцитов человека, в коже белок главным образом представлен в супрабазальном слое [31, 54]. Сема3А посредством действия на нейропиплин-1, экспрессирующийся в дендритных клетках и Т-клетках, способствует уменьшению инфильтрации ткани тучными клетками и CD4+ Т-клетками, а также продукции ИЛ-4 [55, 56]. Так, К. Taneda и соавт. также отмечают снижение уровня Сема3А в коже у больных атопическим дерматитом и псориазом, сопровождающимся зудом, по сравнению с контрольной группой [31, 57]. В исследованиях, проведенных на культуре клеток кератиноцитов NaCaT, показано ингибирующее действие Сема3А на их миграцию [56].

В лечении атопического дерматита и псориаза в настоящее время успешно применяются различные виды фототерапии. Механизм противовоспалительного и противозудного воздействия УФ-света изучен не полностью. Возможно, под действием фототерапии происходит изменение экспрессии факторов, регулирующих рост и редукцию нейронов. Так, на примере атопического дерматита под действием ПУВА-терапии показаны нормализация плотности нервных волокон в коже (изначально повышена при атопическом дерматите), уровня Сема3А и ФРН в эпидермисе, а также снижение степени тяжести зуда по визуальной аналоговой шкале [59].

Известно также, что ксероз способствует возникновению и усилению зуда. Показано, что нарушение кожного барьера ведет к изменению иннервации кожи, повышается восприимчивость к любой стимуляции.

У мышей, кожа которых была обработана ацетоном для создания модели ксероза, показаны увеличение плотности нервных волокон, повышенная выработка в эпидермисе мРНК ФРН и АР, а также снижение уровня Сема3А. Таким образом, нарушение барьерной функции кожи привело к изменению соотношения факторов, регулирующих рост нервов [32].

Важная роль в патогенезе воспаления и зуда при псориазе и атопическом дерматите отводится SP и CGRP. Эти нейропептиды, широко представленные в центральной и периферической нервной системе, часто имеют общую локализацию в нейронах, при этом CGRP представлен более широко. В коже они вырабатываются преимущественно в области дермо-эпидермального соединения и в дерме [7, 26, 28].

SP относится к семейству тахикининов. Тахикинины — это небольшие пептиды, состоящие из 10—13 аминокислотных остатков с постоянной COOH-концевой последовательностью и разными зарядами на NH₂ конце, что и определяет связывание и сродство к рецепторам в дальнейшем [7]. Продемонстрировано, что экспрессия гена препратахинина А, кодирующего SP и НК А, регулируется некоторыми провоспалительными медиаторами — ИЛ-1, липополисахаридами и нейротрофинами (ФРН) [60—62].

SP, кроме нервной системы, где она представлена в коре головного мозга, ретикулярной формации, черном веществе, продолговатом мозге, мозжечке, гипоталамусе, гипофизе, спинном мозге, обнаруживается почти во всех тканях организма в составе чувстви-

ТАБЛИЦА

Механизмы биологического действия ФРН, SP, CGRP [7]

Нейро-медиатор	Рецепторы	Источник в коже	Механизм действия, комментарии
ФРН	Высокоаффинный Trk A, низкоаффинный p75 рецепторы	Кератиноциты, тучные клетки, фибробласты, эозинофилы	Регулирует рост нейронов Способствует выработке SP, CGRP Усиливает воспаление, активирует лимфоциты, способствуя пролиферации и дифференцировке В-клеток, увеличению числа и дегрануляции тучных клеток, синтезу и высвобождению медиаторов воспаления Индукцирует экспрессию молекул адгезии Стимулирует гиперпролиферацию кератиноцитов
SP	Тахикининовые (нейрокининовые) рецепторы 1, 2, 3	Чувствительные нейроны, эндотелиоциты дермы, кератиноциты, В-клетки	Медиатор чувства боли и зуда Стимулирует продукцию цитокинов иммунными и неиммунными клетками Способствует синтезу молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов Активирует высвобождение тучными клетками медиаторов, вовлеченных в формирование зуда (ФНО-α, лейкотриен В4 и простагландин) Стимулирует адгезию лейкоцитов и моноцитов к клеткам эндотелия
CGRP	CGRP рецептор	CGRP: чувствительные нервные волокна CGRP рецепторы: кератиноциты	Медиатор боли, фактор роста шванновских и эндотелиальных клеток Действие синергично с SP Стимулирует адгезию лейкоцитов и моноцитов к клеткам эндотелия, является сильным вазодилататором Стимулирует пролиферацию кератиноцитов Регулирует продукцию цитокинов Стимулирует высвобождение ФНО-α тучными клетками

тельных нейронов периферических нервов, а также в апудоцитах. Впервые в 1931 г. U. Euler и I. Gaddum выделили из мозга и кишечника лошади экстракт вещества с гипотензивными свойствами и способностью сокращать гладкие мышцы. Полученное в виде порошка (Powder) вещество получило условное наименование «субстанция Р». SP представляет собой полипептид, содержащий 11 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 1300 Д, термолабильный при низком pH, но легко распадающийся в водных растворах и щелочной среде. Показано, что SP регулирует некоторые физиологические и патофизиологические процессы в организме, такие как боль, сокращение гладкой мускулатуры и кишечную секрецию [7, 8].

SP является медиатором чувства боли и зуда. Периферические окончания чувствительных С-волокон кожи, несущие SP, могут воспринимать различные стимулы: от различных повреждающих агентов, температурных воздействий, давления, вирусной инфекции, индуцируя патогенетический механизм аксон-рефлекса (периферический, висцеральный рефлекс, осуществляющийся без участия синапсов и тел нейронов) [63]. SP, высвобождаясь из окончаний сенсорных нервов, выполняет функцию первичного медиатора воспаления. Рецепторы к SP обнаружены на многих клетках, включая кератиноциты, тучные клетки, лимфоциты, макрофаги. SP может стимулировать продукцию различных цитокинов этими клетками. Под действием SP макрофаги продуцируют простагландин E₂, тромбоксан B₂ [7, 64]. Высвобождение SP нервными волокнами в коже под воздействием различных стимулов вызывает эритему, отек и зуд. Активация приводит к высвобождению ИЛ-1, ФНО-α [65]. Другие свойства включают: хемотаксис нейтрофилов, стимуляцию деления клеток соединительной ткани и эпителия, активацию и миграцию Т-клеток, стимуляцию секреции ИЛ-1 кератиноцитами, дегрануляцию тучных клеток [7, 66].

Этот пептид модулирует важные клеточные функции путем активации специфических рецепторов. Известны 3 нейрокининовых рецептора NK1, 2 и 3, при этом наиболее высокоаффинный — NK1 [7]. T. Lotti отмечено, что стимуляция рецептора SP и нейрокинина-1 (NK1), который экспрессируется на кератиноцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах и тучных клетках человека, увеличивает пролиферацию этих клеток, что, соответственно, приводит к развитию воспалительного процесса в коже [67]. В экспериментах на трансгенной модели atopического дерматита у мышей было продемонстрировано, что снижение количества высыпаний и интенсивности зуда наблюдается у особей, лишенных рецептора NK1 [68].

SP регулирует в эпидермисе синтез молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), а также стимулирует высвобождение хемокинов, например ИЛ-8, благодаря чему напрямую влияет на взаимодействие

эндотелия и лейкоцитов. В кератиноцитах SP и НК А стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-1β и ИЛ-8 [8, 63].

В терапии зуда перспективным является использование антагонистов высокоаффинного рецептора NK1. Апрепитант (Эменд) — селективный высокоаффинный антагонист рецептора NK1, использующийся для купирования рвоты при химиотерапии. Есть сообщения о его успешном применении у пациентов с хроническим зудом при узловой почесухе и АтД, при этом противозудный эффект отмечался уже на 2-й день терапии [69]. На NC/Nga модели atopического дерматита у мышей было показано, что на фоне систематического приема апрепитанта уменьшался уровень IgE в крови, а также отмечалось снижение уровня SP в пораженной atopическим дерматитом коже [70].

CGRP — пептид, состоящий из 37 аминокислот, широко представлен в центральной и периферической нервной системе. CGRP впервые был выявлен в 1982 г. благодаря молекулярным биотехнологиям. Данный нейропептид кодируется тем же геном, что и кальцитонин, путем альтернативного сплайсинга мРНК. При этом мРНК кальцитонина преобладает в основном в щитовидной железе, в то время как мРНК CGRP выявляется преимущественно в клетках нервной системы, в небольших безмиелиновых нервных волокнах типа С и миелиновых типа Ад на периферии, имеющих тесный контакт с кровеносными сосудами. CGRP является нейротрансммиттером боли, а также фактором роста шванновских и эндотелиальных клеток [7, 67]. Действие его во многом синергично с SP, что может быть связано с локализацией в одних и тех же нервных волокнах. CGRP является сильным вазодилататором в коже человека, вызывает дозозависимую секрецию гистамина тучными клетками. Чувствительные нервы, экспрессирующие CGRP, тесно связаны с различными структурами кожи, включая эндотелиальные клетки и в особенности клетки Лангерганса [71]. CGRP ингибирует функцию презентации антигена клетками Лангерганса. CGRP самостоятельно может стимулировать пролиферацию кератиноцитов и регулировать продукцию цитокинов. Возможно, это может являться одним из механизмов гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе [72]. J. Wallengren и соавт. показано снижение плотности нервных волокон и снижение экспрессии CGRP нервными волокнами под воздействием фототерапии, что, по мнению авторов, является одним из механизмов уменьшения зуда и воспаления в коже при проведении процедур [73].

Таким образом, результаты исследований последних лет подчеркивают значение регуляторных нейро-медиаторов в механизме развития воспаления и зуда при atopическом дерматите и псориазе. Однако многие вопросы взаимодействия нейрогенных и иммунных факторов до конца не изучены. В частности, не

раскрыты взаимосвязи и взаимовлияния регуляторных нейропептидов, а также их роль в осуществлении контроля над экспрессией цитокинов, участвующих в развитии воспаления. Исследования в этом направ-

лении могут помочь формированию комплексного и углубленного представления о механизмах развития этих дерматозов, а также разработке новых патогенетически обоснованных подходов к лечению. ■

Литература

1. Tausk F., Elenkov I., Moynihan J. Psychoneuroimmunology Therapy, Vol. 21, 2008, 22—31.
2. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C. et al. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage Journal of Investigative Dermatology (2006) 126, 1697—1704.
3. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. Патомимии. Психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. М: МИА; 160.
4. Миченко А.В., Львов А.Н. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств. Обзор литературы. Consilium medicum. Псих. расстройства в общей медицине. 2008; 1: 47—52.
5. Joseph T., Kurian J., Warwick D.J. et al. Unilateral remission of psoriasis following traumatic nerve palsy. Br J Dermatol 2005; 152: 185—6.
6. Troilius A., Möller H. Unilateral eruption of endogenous eczema after hemiparesis. Acta Derm Venereol 1989; 69 (3): 256—8.
7. Roosterman D., Tobias G., Schneider S.W. et al. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ Physiol Rev 2006; 86: 1309—1379.
8. Zegarska B., Lelińska A., Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Pharmacological Reports 2006; 58, 13—21.
9. Peters E.M., Ericson M.E., Hosoi J. et al. Neuropeptide Control Mechanisms in Cutaneous Biology: Physiological and Clinical Significance. J of Investigative Dermatology 2006; 126: 1937—1947.
10. Misery L., Bouchanny D., Kanitakis J. et al. Modulation of substance P and somatostatin receptors in cutaneous lymphocytic inflammatory and tumoral infiltrates. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; May; 15 (3): 238—41.
11. Ramez M., Bagot M., Nikolova M. et al. Functional Characterization of Neurotensin Receptors in Human Cutaneous T Cell Lymphoma Malignant Lymphocytes. J Invest Dermatol 2001; 117: 687—693.
12. Magazin M., Poszepczynska-Guigne E., Bagot M. et al. Sezary Syndrome Cells Unlike Normal Circulating T Lymphocytes Fail to Migrate Following Engagement of NT1 Receptor J Invest Dermatol 2004; 122: 111—118.
13. Altawil R., Lyström J., El-Nour H. Kinetics of neuronal contribution during the development of a contact allergic reaction. Arch Dermatol Res 2012; May; 304 (4): 273—81.
14. Auddool A.A., Brain S.D. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. J Invest Dermatol Symp Proc 2011 Dec; 15 (1): 33—9.
15. Järvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. Arch Dermatol Res 2003; Apr; 295 (1): 2—7.
16. Maintz L., Wardelmann E., Walgenbach K. et al. Neuropeptide blood levels correlate with mast cell load in patients with mastocytosis. Allergy 2011; Jul; 66 (7): 862—9.
17. Орлова Е.А., Молотилов Б.А. Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы. Практическая медицина. 2012; 51: 98—103.
18. Cetin E.D., Savk E., Uslu M. et al. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. Am J Dermatopathol 2009 Feb; 31 (1): 53—60.
19. Lima E.A., Lima M.A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. An Bras Dermatol 2011; 86 (6): 1151—8.
20. Новицкая Н.Н., Якубович А.И. Качество жизни и псориаз: психологические аспекты Сиб. мед. журн. 2008; 2: 8—13.
21. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics. Dermatol Clin 1996; 14: 399—421.
22. Бутов Ю.С., Конокова Е.П. Кожный зуд. Лечащий врач. 2003; 4: 24—26.
23. Metz M., Grundmann S., Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. Vet Dermatol 2011; Apr; 22 (2): 121—31.
24. Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. Allergy 2010; 65: 805—821.
25. Nakamura M., Toyoda M., Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. Br J Dermatol 2003; Oct; 149(4): 718—30.
26. Chang S.E., Han S.S., Jung H.J. et al. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. Br J Dermatol 2007 Jun; 156 (6): 1272—7.
27. Järvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. Arch Dermatol Res 2003; 295: 2—7.
28. Salomon J., Baran E. The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 223—228.
29. Toyoda M., Nakamura M., Makino T. et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. Br J Dermatol 2002; 147: 71—72.
30. Hodeib A., El-Samad Z.A., Hanafy H. et al. Nerve growth factor, neuropeptides and cutaneous nerves in atopic dermatitis. Indian J Dermatol 2010; 55: 135—139.
31. Taneda K., Tominaga M., Negi O. et al. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. Br J Dermatol. 2011 Aug; 165 (2): 277—84.
32. Tominaga M., Takamori K. Mechanisms Regulating Epidermal Innervation in Pruritus of Atopic Dermatitis Skin Biopsy — Perspectives 157—182.
33. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. Eur J Dermatol 2000; 10: 85—90.
34. Dou Y.C., Hagstromer L., Emtestam L. et al. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. Arch Dermatol Res 2006; 298: 31—7.
35. Takaoka K., Shirai Y., Saito N. Inflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor- α Enhances Nerve Growth Factor Production in Human Keratinocytes, HaCaT Cells. J Pharmacol Sci 2009; 111: 381—391.
36. Kakurai M., Monteforte R., Suto H. et al. Mast Cell-Derived Tumor Necrosis Factor Can Promote Nerve Fiber Elongation in the Skin during Contact Hypersensitivity in Mice. Am J Pathol 2006 Nov; 169 (5): 1713—21.
37. Kato K., Kikuchi S., Shubayev V.I. et al. Distribution and tumor necrosis factor- α isoform binding specificity of locally administered etanercept into injured and uninjured rat sciatic nerve. Neuroscience 2009 May 5; 160 (2): 492—500.
38. Aloe L., Alleva E., Fiore M. Stress and nerve growth factor: findings in animal models and humans. Pharmacol Biochem Behav 2002; 73 (1): 159—166.
39. Raychaudhuri SP, Farber EM, Raychaudhuri SK. Role of nerve growth factor in RANTES expression by keratinocytes. Acta Derm Venereol 2000 Jul-Aug; 80 (4): 247—50.
40. Turrini P., Gaetano C., Antonelli A. et al. Nerve growth factor induces angiogenic activity in a mouse model of hindlimb ischemia. Neurosci Lett 2002; 323: 102—12.

41. Moser K.V., Reindl M., Blasig I. et al. Brain capillary endothelial cells proliferate in response to NGF, express NGF receptors and secrete NGF after inflammation. *Brain Res* 2004; 1017: 53—60.
42. Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996 Sep; 16 (9): 4604—13.
43. Saban M.R., Davis C.A., Avelino A. et al. VEGF signaling mediates bladder neuroplasticity and inflammation in response to BCG. *BMC Physiology* 2011, 11: 16.
44. Nakamura K., Tan F., Li Z. et al. NGF Activation of TrkA Induces Vascular Endothelial Growth Factor Expression via induction of Hypoxia-Inducible Factor-1 α . *Mol Cell Neurosci*. 2011 February; 46 (2): 498—506.
45. Schonhaler H.B., Huggenberger R., Wculek S.K. et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Dec 15; 106 (50): 21264—9.
46. Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Raychaudhuri S.K. Role of NGF and Its Receptor System in the Pathogenesis of Psoriasis. *Am J Pathol* 2008 Apr; 172 (4): 961—71.
47. Raychaudhuri S.P., Sanyal M., Weltman H. et al. K252a, a High-Affinity Nerve Growth Factor Receptor Blocker, Improves Psoriasis: An In Vivo Study Using the Severe Combined Immunodeficient Mouse—Human Skin Model. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 812—819.
48. Masahiko T. Useful therapeutic markers of atopic dermatitis: neurogenic factors. *Skin Research* 2005; 4 (Suppl 5): 87—93.
49. Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y et al. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 48—54.
50. Cook P.W., Brown J.R., Cornell K.A. et al. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis. *Exp Dermatol* 2004 13: 347—56.
51. Nilsson A., Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons. *Neuroreport* 2005 16: 213—8.
52. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y. Cell proliferation and cytokine induction by TNF α of psoriatic keratinocytes are not different from normal keratinocytes in vitro *Indian J Dermatol* 2009 Jul; 54 (3): 237—9.
53. Fujisawa H. Discovery of semaphorin receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. *J Neurobiol* 2004 59: 24—33.
54. Negi O., Tominaga M., Tengara S. et al. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2012 Apr; 66 (1): 37—43.
55. Tordjman R., Lepelletier Y., Lemarchandel V. et al. A neuronal receptor, neuropilin-1, is essential for the initiation of the primary immune response. *Nat Immunol* 2002; 3: 477—82.
56. Lepelletier Y., Moura I.C., Hadj-Slimane R. et al. Immunosuppressive role of semaphorin-3A on T cell proliferation is mediated by inhibition of actin cytoskeleton reorganization. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1782—93.
57. Kou K., Nakamura F., Aihara M. et al. Decreased Expression of Semaphorin-3A, a Neurite-Collapsing Factor, is Associated With Itch in Psoriatic Skin. *Acta Derm Venereol*. 2012 May; 8.
58. Kurschat P., Bielenberg D., Rossignol-Tallandier M. et al. Neuron restrictive silencer factor NRSF/REST is a transcriptional repressor of neuropilin-1 and diminishes the ability of semaphorin 3A to inhibit keratinocyte migration. *J Biol Chem* 2006; 281: 2721—2729.
59. Tominaga M., Tengara S., Kamo A. et al. Psoralenultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009 55: 40—6.
60. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B. et al. Mobilisation of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P. *J Neuroimmunol* 2005 Jul; 164 (1—2): 115—23.
61. Bost K.L., Breeding S.A., Pascual D.W. Modulation of the mRNAs encoding substance P and its receptor in rat macrophages by LPS. *Reg Immunol* 1992; 4: 105—112.
62. Freidin M., Kessler J.A. Cytokine regulation of substance P expression in sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3200—3203.
63. Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S. et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1479—1488.
64. Black P.H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immunol* 2002; 10: 1—32.
65. Campos M.M., Calixto J.B. Neurokinin mediation of edema and inflammation. *Neuropeptides* 2000; 34: 314—322.
66. Saraceno R., Kleyn C.E., Terenghi G. et al. The role of neuropeptides in psoriasis. *BJD* 2006; 154: 876—882.
67. Lotti T., Bianchi B., Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuroendocrine-cutaneous immunology. *Int J Dermatol* 1999; 38: 673—675.
68. Pavlovich S., Danilchenko M., Tobin D.J. et al. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 434—446.
69. Stander S., Siepmann D., Herrgott I. et al. Targeting the Neurokinin Receptor 1 with Aprepitant: A Novel Antipruritic Strategy. *PLoS ONE* 2010; 5(6): e10968.
70. Lee JH, Cho SH. Korean red ginseng extract ameliorates skin lesions in NC/Nga mice: an atopic dermatitis model. *J Ethnopharmacol* 2011 Jan; 27: 133 (2): 810—7.
71. He Y., Ding G., Wang X. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions. *Chinese Medical Journal* 2000; 113: 8: 747—751.
72. Yu X.J., Li C.Y., Xu Y.H. et al. Calcitonin gene-related peptide increases proliferation of human HaCaT keratinocytes by activation of MAP kinases. *Cell Biol Int* 2009; Nov; 33 (11): 1144—8.
73. Wallengren J., Sundler F. Phototherapy Reduces the Number of Epidermal and CGRP-positive Dermal Nerve Fibres. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 111—115.

Исследование генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза

А.А. Минеева, О.С. Кожушная, В.А. Волнухин, Н.В. Фриго, Л.Ф. Знаменская, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина

Study of the genetic factors predisposing to the development of psoriasis

A.A. MINEEVA, O.S. KOZHUSHNAYA, V.A. VOLNUKHIN, N.V. FRIGO, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. KUBANOV, L.E. MELEKHINA

об авторах:

А.А. Минеева — м.н.с. отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

О.С. Кожушная — м.н.с. отделения молекулярных методов диагностики, отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

В.А. Волнухин — д.м.н., проф., в.н.с. отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Н.В. Фриго — д.м.н., зам. директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Л.Ф. Знаменская — д.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития, Москва

А.А. Кубанов — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития, Москва

Л.Е. Мелехина — ст.н.с. научно-организационного отдела, группа эпидемиологии, ИППП и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлены данные литературы об эпидемиологии, патогенезе и генетике псориаза. Особое внимание уделено генетическим факторам предрасположенности к развитию псориаза. Проанализированы исследования, посвященные полногеномному скринингу ассоциаций полиморфных генетических локусов с развитием псориаза. Полученные результаты позволяют выявить патогенетические механизмы псориаза, прогнозировать характер клинического течения заболевания и эффективность терапии, а также прогнозировать риск появления псориаза у родственников больных.

Ключевые слова: **псориаз, гены, маркеры генетической предрасположенности, PSORS, GWAS-исследования.**

Background papers on psoriasis epidemiology, pathogenesis and genetics are presented. Special attention is given to genetic factors of the aptitude to psoriasis development. Were analysed researches, dedicated to the genome-wide screening of associations of polymorphic genetic locus with psoriasis development. Obtained results allow to reveal pathogenic psoriasis mechanisms, to forecast the character of the clinical course of the disease, as well as the efficiency of therapy and forecast the risk of psoriasis origination at patient's relatives.

Key words: **psoriasis, genes, genetic disposition markers, PSORS, GWAS-research.**

■ В настоящее время все большую значимость среди разделов современной науки приобретает молекулярная медицина, направленная на расшифровку структуры генома человека, генов и механизмов реализа-

ции генетической информации. Важную роль в этих исследованиях играет изучение изменений в геноме, ведущее к пониманию механизмов развития патологических состояний и воздействия потенциальных триг-

герных факторов. Идентификация генов, ответственных за возникновение мультифакторных заболеваний, таких как псориаз, позволит разработать оптимальные профилактические мероприятия, направленные на предупреждение формирования патологических состояний на фоне генетической предрасположенности [1, 2].

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний, 125 млн человек во всем мире страдают этим дерматозом [3]. Показатели заболеваемости колеблются в широком диапазоне и составляют в различных странах от 0,1 до 3%. Среди европейцев псориазом страдают 2—3% населения. Случаи этого заболевания являются спорадическими или вовсе отсутствуют среди японцев, индейцев Анд и отдаленных поселений Амазонки, Аляски, Канады [4]. В России популяционная частота псориаза составляет 1%, ежегодно регистрируется около 100 000 новых случаев заболевания. По данным Минздравсоцразвития России (2011 г.), уровень заболеваемости псориазом значительно выше среднего по стране в некоторых регионах Российской Федерации, таких как Орловская, Брянская области, республика и Татарстан, Ингушетия, Коми и др.

Псориаз является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого значительная роль отводится генетической составляющей [24, 25]. На генетическую основу псориаза указывает существенно более высокая частота возникновения заболевания среди родственников больных, которая превышает среднюю в популяции, и более высокая конкордантность монозиготных близнецов, составляющая 35—72%, по сравнению с dizиготными (12—30%) [26—28].

Наследуемость псориаза оценивается в 60—90%, что является одним из самых высоких показателей среди всех мультифакторных заболеваний с генетической природой. Возраст дебюта заболевания показывает бимодальное распределение с первым пиком в 20—30 лет и вторым в 50—60 лет [27, 29].

Таким образом, псориазу присущи мультифакторность, генетическая неоднородность, высокая наследуемость, широкий диапазон возраста дебюта, вариабельность распространенности в различных популяциях и схожесть с другими распространенными аутоиммунными заболеваниями [29].

Риск возникновения мультифакторного заболевания, как правило, обусловлен мутациями/полиморфизмами в нескольких генах, которые реализуются при наличии соответствующих неблагоприятных средовых факторов. Так, известно, что стрептококковая инфекция способна провоцировать развитие и обострение каплевидного псориаза [30, 31]. Риск развития псориаза выше у индивидов с длительным стажем курения и зависит также от количества выкуренных в день сигарет [32]. Псориаз часто связан с сопутствующими метаболическими нарушениями, включая ожирение,

дислипидемию [33—36]. Существуют сообщения о роли вируса иммунодефицита человека в развитии заболевания [37, 38].

Поражение кожи при псориазе может иметь распространенный характер и приводить к значительному снижению качества жизни. В последнее время отмечается тенденция к увеличению у лиц трудоспособного возраста числа тяжелых, рецидивирующих форм заболевания, резистентных к проводимой терапии и зачастую приводящих к инвалидизации больных, что обуславливает особую актуальность изучения генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза [1, 5, 6].

Псориаз характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, выраженной воспалительной реакцией в дерме и изменениями транскриптома [7, 8]. Первоначально псориаз был описан как «Th1» заболевание, поскольку в очагах поражения были выявлены провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и гамма-интерферон, которые вырабатываются в коже Т-хелперами 1-го типа (Th1) [9]. Однако в образцах пораженной кожи обнаруживаются также такие цитокины, как IL-17, IL-20 и IL-22, продуцируемые клетками Th17 [10]. Цитокины, продуцируемые при псориазе Т-хелперными клетками, изменяют экспрессию генов и воздействуют на созревание кератиноцитов и других клеток эпидермиса [11—13]. Кератиноциты базального слоя в очагах псориаза достигают поверхности кожи в течение 6—8 дней, тогда как в здоровой коже процесс созревания занимает примерно 40 дней [14]. При псориазе, как и при травмах, солнечных ожогах, контактных дерматитах, инфекциях кожи, атопическом дерматите, при заживлении ран в коже синтезируются кератины 6, 16 и 17. В эпидермисе наблюдается гиперкератоз и паракератоз, в дерме — рост количества кровеносных сосудов, увеличивается также диаметр просвета сосудов и их извилистость [15, 16].

Некоторые гены, которые в норме экспрессируются только в базальном слое (например, гены, кодирующие интегрины), в пораженной псориазом коже экспрессируются также в утолщенном шиповатом слое [17]. В зернистом слое экспрессируются ассоциированный с псориазом белок, связывающий жирные кислоты (FABP5), филаггрин (FLG), корнеодесмосин (CDSN) и белки, участвующие в формировании рогового слоя (CE), такие как эпидермальная трансглутаминаза (TGM3), инволюкрин (IVL), лорикрин (LOR), которые также могут избыточно экспрессироваться в шиповатом слое [18—20]. В пораженной псориазом коже зернистый слой может быть истончен или вовсе отсутствовать [21]. При полном отсутствии зернистого слоя в роговом слое часто выявляется паракератоз. При псориазе кератиноциты рогового слоя могут сохранять ядра, в то время как в нормальной коже ядра

в этих клетках отсутствуют. У больных псориазом кератиноциты продуцируют множество белков — S100-белки (A7, A8, A9, A12), которые кодируются генами EDC, бета-дефенсин, ICAM-1, CD40, IL-8 и IP-10 и HLA-DR [22]. Эти клетки также синтезируют митогены эндотелиальных клеток, такие как VEGF и PDGF, что приводит к индукции ангиогенеза. Таким образом, воспаление в коже инициируется продуктами, синтезируемыми кератиноцитами [22].

Существует взаимосвязь молекулярных путей, участвующих в реализации псориаза, и путей, приводящих к другим воспалительным или аутоиммунным заболеваниям, таким как болезнь Крона, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и болезнь Бехчета [23].

На сегодняшний день идентификация аллелей генов, связанных с риском развития псориаза, является важной целью генетических исследований. Определение аллелей риска в генетических локусах до их фенотипического проявления может позволить выявлять лиц с высоким риском развития псориаза [39].

Последние достижения в развитии технологий и методов молекулярной биологии позволяют проводить молекулярно-генетические исследования, направленные на полногеномный скрининг ассоциаций полиморфных генетических локусов (Genome-wide Association Study—GWAS), связанных с различными заболеваниями, в том числе и псориазом. Этот подход может привести к более глубокому пониманию патофизиологических путей, вызывающих мультифакторные заболевания, а также может определить будущие терапевтические цели [40—42]. Подобные исследования дают возможность идентифицировать новые гены-кандидаты и механизмы, связанные с заболеванием [48].

Аллели генов предрасположенности к развитию заболевания и могут определять индивидуальный ответ организма человека на применение биологической терапии и других видов терапевтического воздействия. Геномный подход может быть использован в качестве наиболее эффективного метода поиска генетических предикторов ответа на лечение. Основная цель фармакогенетических исследований состоит в использовании знаний о последовательности ДНК для того, чтобы определить, какой препарат будет вызывать лучший ответ с минимальным риском побочных эффектов для каждого отдельного пациента [24, 40].

В настоящее время накоплены сведения о нескольких сотнях генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза. Однако дальнейшее изучение генетических основ псориаза остается одной из актуальных задач дерматовенерологии. Генетические факторы представляют собой определенные аллельные варианты генов, продукты которых прямо или опосредованно участвуют в развитии псориаза. Опубликованы данные об ассоциации и сцеплении

по меньшей мере 20 геномных локусов с различными формами псориаза. Внутри каждого из этих локусов выявлен ряд генов и хромосом, связанных с предрасположенностью к псориазу и кодирующих участников сигнальных путей, задействованных в реакциях адаптивного и врожденного иммунитета, барьерной целостности кожи [40, 41].

Несмотря на то что GWAS-исследования еще не позволяют определять тактику лечения больных псориазом на основе скрининговых программ, они помогают изучать патогенетические механизмы заболевания, которые, в свою очередь, могут стать основой для разработки новых методов лечения [23].

Первые генетические исследования ассоциаций генетических локусов с псориазом были проведены в 70-х годах XX века. Регион размером в 80—200 kb, содержащий ген HLA-C, был первым выявленным локусом, ассоциированным с псориазом, и получил название PSORS1. В 1999 г. были выявлены еще два кандидатных гена в геномном локусе PSORS: гены CDSN и CCHCR1 [24, 26, 30, 43]. CDSN кодирует белок корнеодесмосин и экспрессируется в кератиноцитах зернистого слоя эпидермиса. Полиморфный вариант C1243T ассоциируется с развитием псориазического фенотипа за счет изменения экспрессии и стабильности мРНК гена CDSN [26,44]. Аллель С гена CDSN ассоциирован с вульгарным псориазом в европейской популяции, однако в японской популяции такой ассоциации не выявлено. Ген CCHCR1 кодирует оболочечный белок, который в повышенном количестве обнаруживается в эпидермисе больных псориазом. Последние данные свидетельствуют о том, что скорее всего HLA-Cw6-аллель локуса PSORS1 является основной генетической детерминантой предрасположенности к псориазу [30, 45—47].

Развитие генетики и постгеномных технологий позволило изучить в геноме человека сотни тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism (SNP)) и способствовало развитию популяционных исследований с применением методологии полногеномного скрининга ассоциаций.

Другой прикладной точкой генетических исследований, использующих аналитические технологии полногеномного скрининга, является определение числа копий генов — копияности генов (copy-number variation (CNV)). Количество копий генов представляет собой важный элемент полиморфизма генома человека и может определять предрасположенность к различным генетическим заболеваниям. Механизмы, приводящие к SNP и изменению CNV, в настоящее время рассматриваются в качестве фундаментальных процессов, лежащих в основе возникновения геновой дупликации, делеций, вставок, инверсий и сложных комбинационных перестановок. Дублированные гены, являющиеся результатом «успешного» копирования, закрепляются и поддерживаются в популяции. С дру-

гой стороны, многие неудачные дубликаты остаются в геноме в качестве псевдогенов. Существует еще одна форма генетических вариаций при репликации ДНК, именуемая потерей гетерозиготности. Информации о возможном влиянии этой формы мутаций на развитие мультифакторных заболеваний недостаточно [43, 49]. В современной науке многие генетические технологии, такие как ПЦР, ПЦР в реальном времени, технология микрочипирования и рестрикционного анализа фрагментов, позволяют проводить изучение генетических полиморфизмов, картирование генов и оценку экспрессии генов. Эти инструменты используются учеными для выявления генетических маркеров заболевания, определения паттерна экспрессии генов, характера воздействия ряда препаратов на экспрессию генов и др.

GWAS-исследования проводятся на небольших выборках и обладают недостаточной статистической мощностью. Эта особенность GWAS характерна для исследований многих мультифакториальных заболеваний, в том числе для псориаза. Также следует отметить некоторую ограниченность метода при определении редких SNP, которые могут играть определенную роль в патогенезе псориаза [48, 50].

Опубликованные результаты проведенных в последние годы исследований генетических основ псориаза с использованием методологии полногеномного скрининга подтвердили ассоциацию псориаза с локусом PSORS1. В последние десятилетия выявлены новые генетические локусы, содержащие гены-кандидаты, связанные с псориазом.

Некоторые аминокислотные замены в полиморфных участках молекул HLA-C могут влиять на структурные изменения, значимые для образования «карманов», в которых связываются определенные презентуемые пептиды. Эти изменения могут полностью нарушать правильное связывание конкретного пептида, препятствуя его успешной презентации, а также влиять на корректное физиологическое распознавание комплекса «пептид-молекула HLA» Т-клетками [50, 54]. Кроме того, идентифицирован фермент аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикула, (Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 — ERAP1), который регулирует связывание антигенов с HLA-C. Аминопептидазы являются интерферон- γ -индуцированными молекулами, участвующими в регуляции иммунных и воспалительных реакций и обладающими несколькими биологическими функциями. ERAP1 локализуется в основном в эндоплазматическом ретикулуме и выполняет функцию N-концевого протеолиза пептидов, поступающих из иммунопротеасомы для связывания с молекулами класса I MHC [102, 103]. ERAP1 осуществляет протеолиз ряда рецепторов провоспалительных цитокинов, таких как TNFR1, IL-6R и IL-1RII. В недавно проведенных GWAS-исследованиях

у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе псориазом (преимущественно I типа), были найдены полиморфизмы в гене ERAP1 [50, 52, 53, 55, 56].

В последние годы активно изучается ассоциация псориаза с мутациями в генах адаптивного иммунитета, вовлеченными в реализацию сигнальных путей с участием Th-лимфоцитов: генах интерлейкинов (IL) -12B, -13, -23A, рецепторов IL-23R, IL-28RA [45, 57]. В исследованиях европейской и азиатской популяций установлена связь полиморфизма гена IL-12B (IL-12B), кодирующего субъединицу p40, и гена IL-23 (IL-23A), кодирующего субъединицу p19, с предрасположенностью к псориазу. IL-12B и IL-23A гетеродимеризуются с формированием IL-23, который связывается с рецептором IL-23 (гетеродимер IL-23R и IL-12RB1) нативных CD4+ Т-клеток, что вызывает созревание клеток Th17 [45, 58, 59]. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена IL-13 с риском развития псориаза и псориатического артрита, недостаточная экспрессия продукта которого ведет к повышению активности макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов. Состояние генов, кодирующих интерлейкины, имеет важное значение для активации иммунокомпетентных клеток и, следовательно, развития патологических изменений в эпидермисе [52, 53, 60, 64].

Одним из посредников в сигнальных путях, индуцированных различными цитокинами, в том числе IFNs I типа, IL-12 и IL-23, является тирозинкиназа-2 (TYK2), относящаяся к семейству Jak-киназ. IL-12 и IL-23 имеют общие структурные особенности; их рецепторы посредством субъединицы p40 обеспечивают связь субъединицы IL-12Rb1 с TYK 2. Таким образом, TYK 2 является необходимым звеном для IFN γ / Th1-сигнальных путей, а также участвует в иммунном ответе посредством IL-17-обусловленной продукции Th17-клеток [50, 53]. Ввиду того что Th1 и Th17 в основном вовлечены в провоспалительные иммунные реакции, контролируемые TYK2, мутации гена TYK2, расположенного в области PSORS6, приводящие к потере функции TYK-2, могут привести к нарушениям иммунологического фенотипа [65, 66].

К важнейшим молекулам воспалительного иммунного ответа, участвующим в запуске патологических сигнальных путей, относится фактор некроза опухоли- α (TNF- α). У больных псориазом выявляется повышенный уровень TNF- α в псориатических бляшках, сыворотке крови, синовиальной оболочке суставов. Некоторые аллельные варианты гена TNF- α ассоциированы с продукцией цитокина TNF- α [51, 67—71, 100].

Сигнальный путь ядерного фактора каппа-B (NF κ B) играет центральную роль во многих клеточных процессах, в том числе в процессе пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [55]. При псориазе установлена ассоциация генов, кодирующих белки этого пути,

такие как TNF- α -индуцированный белок 3 (TNFAIP3) и взаимодействующий с ним белок 1 (TNIP1) [72,73]. Экспрессию белка «цинковых пальцев» 313 (ZNF313) также считают ассоциированной с псориазом. ZNF313 является аналогом TRAF1, регулирующего активацию Т-клеток, в связи с чем предполагается аналогичная роль ZNF313 [74—78].

TRAF3IP2 (Act1) является сигнальным фактором, участвующим в регуляции адаптивного иммунитета. Исследования показали, что полиморфизм TRAF3IP2 является негативным регулятором гуморального иммунитета посредством его тормозящего действия на CD40 и BAFFR-опосредованные сигнальные пути [79, 80]. Белок Act1 одновременно является положительным адаптером IL-17-опосредованного клеточного иммунного ответа. Связывание IL-17-зависимого рецептора с белком Act1 активирует включение рецепторов ФНО-ассоциированных факторов (TRAF) TRAF3 и TRAF6 в сигнальном комплексе и обеспечивает последующую активацию MAPK- и NF κ B- путей. Соответственно, белок Act1 не только участвует в регуляции баланса гуморального и клеточного иммунитета, но и представляет собой основное звено между IL-17-опосредованным иммунным ответом и NF κ B как главный регулятор врожденного иммунитета, управляющий активацией транскрипции различных провоспалительных цитокинов [53, 75, 81, 82].

Ген REL 5 является ключевым модулятором NF κ B-пути. К семейству NF κ B/REL относятся факторы c-Rel, p65/Rel-A, Rel-B, p50/NF κ B-1 и p52/NF κ B-2, играющие центральную роль в координации экспрессии генов, контролирующей иммунный ответ. В качестве нового локуса риска генетической предрасположенности к развитию псориаза представляется перспективной идентификация REL, кодирующего фактор c-Rel [52, 83—85].

Получены доказательства влияния генетической компоненты на барьерную функцию кожи. По крайней мере, 45 генов хромосомного региона 1q21, расположенного в области локуса PSORS4, кодируют эпидермальный комплекс дифференцировки (EDC), который играет существенную роль в функционировании эпидермальных клеток. Многие гены EDC участвуют в формировании псориазных высыпаний. Гены, расположенные в пределах EDC, кодируют белки лорикрин LOR, инволюкрин IVL, концевой белок рогового слоя LCEs и др. [86—89]. Отсутствие экспрессии LCE может способствовать нарушению барьерной функции нормального эпидермиса [90—94].

Фактор ингибирования миграции макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor — MIF) — важный провоспалительный цитокин, повышенный уровень которого определяется в сыворотке крови и в очагах поражения у больных псориазом. В промоторной области гена MIF обнаружен полиморфизм, связанный с увеличением экспрессии MIF. Установлена положи-

тельная корреляция между полиморфизмом гена MIF и развитием псориаза [45, 95—98].

Мутации в гене IFIH1 являются одним из ключевых факторов в развитии иммуноопосредованных заболеваний. Возможная роль изменений гена IFIH1 в этиологии псориаза подкрепляется ранее установленными связями между наличием этого гена и предрасположенностью к другим аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, а также обнаружением дублированных генетических факторов при этих заболеваниях [50, 52]. Известные биологические функции IFIH1 подтверждают его роль при псориазе. IFIH1 является интерферон-индуцированной геликазой РНК, которая влияет на рост, дифференцировку и апоптоз клеток и вовлечена в процесс распознавания РНК-содержащих вирусов. Как известно, вирусная инфекция может быть одним из факторов, который вызывает или/и отягчает течение псориаза. В отдельных исследованиях показано наличие ретровирусов человека в псориазных бляшках. Установлено также, что экспрессия IFIH1 значительно увеличена в эпидермальных клетках псориазных бляшек по сравнению со здоровой кожей [99, 100].

В одном из недавних GWAS-исследований азиатской популяции были выявлены шесть новых локусов, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу; к ним относятся гены ERAP1, PTTG1, CSMD1, GJB2, SERPINB8 и ZNF816A. Ассоциация с псориазом локусов ZNF816A и GJB2 обнаружена в европейской популяции в исследовании, проведенном в Германии. Однако другими авторами не выявлено каких-либо ассоциаций псориаза ни с одним из указанных локусов [58, 75].

В работе, проведенной совместно немецкими и канадскими исследователями, показана ассоциация псориаза с генами NOS2 и FXBL19. NOS2 кодирует индуцированную нитрооксидсинтазу (iNOS), которая экспрессируется под воздействием CD11c-позитивных, CD11c-негативных, продуцирующих TNF- α дендритных клеток, количество которых значительно увеличено в коже больных псориазом [4]. В исследовании была обнаружена гиперэкспрессия мРНК NOS2 в пораженной коже. FBXL19 структурно связан с FBXL11 (членом семейства белков F-box), который, как недавно было показано, ингибирует активность NF κ B посредством деметилирования лизина [4]. Из 68 членов F-box-белкового семейства только три (FBXL10, FBXL11 и FBXL19) характеризуются повторами последовательностей, обогащенных лейцином, а также имеют и другие сходные структурные и функциональные характеристики. Таким образом, FBXL19 может выступать в качестве доминирующего ингибитора NF κ B [4].

Таким образом, новые генетические локусы, содержащие гены-кандидаты, связанные с псориазом, можно условно разделить на группы генов, вовлеченных в патогенетические механизмы псориаза:

ТАБЛИЦА

Генетические маркеры предрасположенности к развитию псориаза

Ген	Локализация	SNP(rs)	Ссылка
IL-23R	1p31	rs11209026 rs2201841 rs7530511 rs11209026 p.Arg381Gln	[55, 57, 59, 62, 63, 105]
IL28RA	1p36	rs4649203	[55]
LCE3B/3C/3D	1q21	rs4112788 rs6701216 rs4085613 rs4845454 rs1886734 LCE3B/C del	[55, 63, 75, 80, 88, 91, 93, 94]
REL	2p16	rs702873	[83]
IFIH1	2q24	rs17716942	[55, 63, 85]
ERAP1	5q15	rs27524 rs151823	[53, 55, 58]
IL12B	5q33	rs3213094 rs6887695 rs3212227 rs10045431 rs7709212 rs2082412 rs2546890 rs953861	[55, 59, 62, 63, 80, 86, 105]
TNIP1	5q33	rs17728338 rs1024995	[55, 62]
PTTG1	5q33	rs2431697	[58, 75]
HLA-C	6p21	rs10484554 rs 2395029 rs10484555 rs2395030 rs12191877 rs1265181 rs3134792	[47, 54, 55, 62, 63, 68, 74, 75, 80, 103]
TRAF3IP2	6p21	rs33980500 rs13190932 rs240993 rs458017 rs13210247	[67, 55, 79, 80]
TNFAIP3	6q23	rs 610604	[55, 62, 72, 73]
CSMD1	8p23	rs7007032 rs10088247	[58, 75]
IL23A	12q13	rs2066808	[62]
GJB2	13q1	rs3751385	[58, 75]
NFKBIA	14q13	rs8016947	[4, 55, 76, 83]
FBXL19	16P11	rs10782001	[4]
NOS2	17q11	rs4795067	[4]
SERPINB8	18q21	rs514315	[58, 75]
TYK2	19p13	rs12720356 rs280519	[55]
ZNF816A	19q13	rs9304742	[58, 75]
ZNF313	20q13	rs2235617 rs495337	[4, 55, 74]
MIF	22q11.23	rs755622	[56, 96]

- отвечающие за нарушение барьерной функции кожи (LCE3E, LCE3C, LCE3D);
- участвующие в IL-23-сигнальном пути, отвечающем за адаптивный иммунитет (IL-23A, IL-23R, IL-13 и IL-12B);
- участвующие в сигнальном пути ядерного фактора NF-κB и интерферона (NFκB1A, REL, TYK2, IFIH1, IL-28RA, TNIP1 и TNFAIP3), синтезе клетками IL-17 (TRAF3IP2, TYK2 и IL-23R), отвечающие за врожденный иммунитет;
- участвующие в презентации антигена — гены региона HLA-C, ERAP1.

Выявленные к настоящему времени гены, участвующие в патогенезе псориаза, представлены в таблице 1 с указанием их локализации на хромосомах и примерами полиморфизмов (SNP).

Таким образом, изучение генетических основ псориаза имеет большое значение. Важным является выявление редких генетических мутаций, обуславливающих различные варианты течения заболевания, в том числе и развитие тяжелых, инвалидизирующих форм. По мере изучения генетической архитектуры дерматоза и механизмов взаимодействия генов с факторами окружающей среды появится возможность разработки мер, способных изменить клиническое течение или предотвратить развитие псориаза [26, 101, 104].

Важнейшим следствием более глубокого изучения генетической основы псориаза будет являться разработка новых лекарственных препаратов и персонализированного подхода к лечению. ■

Литература

1. Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E. et al. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003 Apr 24; 422(6934):835—47.
2. Свердлов Е.Д. Проблемы и перспективы молекулярной генетики. DJVU. Т. 1. М: Наука 2003; 427.
3. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 Jul 21; 370(9583):263—71.
4. Stuart P.E., Nair R.P., Elinghaus E. et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1000—1004.
5. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 Jul 21; 370(9583):263—71.
6. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A. et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst Biol* 2010 Apr 8; 4:41.
7. Zhou X., Krueger J.G., Kao M.C. et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003 Mar 18; 13(1):69—78.
8. Gudjonsson J.E., Ding J., Johnston A. et al. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J Invest Dermatol* 2010 Jul; 130(7):1829—40.
9. Oka A., Mabuchi T., Ozawa A. et al. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 2012 Mar; 39(3):231—41.
10. Mee J.B., Johnson C.M., Morar N. et al. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes: dominance of innate immune responses in psoriasis. *Am J Pathol* 2007 Jul; 171(1):32—42.
11. Sebastiani P., Timofeev N., Dworkis D.A. et al. Genome-wide association studies and the genetic dissection of complex traits. *Am J Hematol* 2009 August; 84(8): 504—515.
12. Song Q.H., Shen Z., Xing X.J. et al. An association study of single nucleotide polymorphisms of the FOXP3 intron-1 and the risk of Psoriasis vulgaris. *Indian J Biochem Biophys* 2012 Feb; 49(1):25—35.
13. Nograles K.E., Davidovici B., Krueger J.G. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010 Mar; 29(1):3-9.
14. Halprin K.M. Epidermal "turnover time"-a re-examination. *Br J Dermatol* 1972 Jan; 86(1):14—9.
15. De Jongh G.J., Zeeuwen P.L., Kucharekova M. et al. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005 Dec; 125(6):1163—73.
16. Mansbridge J.N., Knapp A.M., Strefling A.M. Evidence for an alternative pathway of keratinocyte maturation in psoriasis from an antigen found in psoriatic but not normal epidermis. *J Invest Dermatol* 1984 Oct; 83(4):296—301.
17. Pellegrini G., De Luca M., Orecchia G. et al. Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin. *J Clin Invest* 1992 Jun; 89(6):1783—95.
18. Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M., Chiricozzi A. et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec; 124(6):1235—1244.
19. Van Ruissen F., de Jongh G.J., Zeeuwen P.L. et al. Induction of normal and psoriatic phenotypes in submerged keratinocyte cultures. *J Cell Physiol* 1996 Aug; 168(2):442—52.
20. Hu Z., Xiong Z., Xu X. et al. Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population. *Hum Genet.* 2012 Jul;131(7):1269-74
21. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007 Feb 22; 445(7130):866—73.
22. Lowes M.A., Lew W., Krueger J.G. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004 Oct; 22(4):349—69, vii.
23. National Human Genome Research Institute . A Catalog of Genome-wide Association Studies. Accessed September 7, 2011.
24. Hébert H.L., Ali F.R., Bowes J. et al. Genetic Susceptibility to Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Implications for Therapy. *Br J Dermatol* 2012 Mar; 166(3):474—82.
25. Серов А.Н., Соболев В.В., Потехаев Н.Н. и др. Изменение экспрессии генов, участвующих в патогенезе псориазического процесса, под воздействием интерференционного тока. *Клин дерматол и венерол* 2010; 4: 4—9.
26. Chandran V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Indian Journal of Dermatology* 2010 Apr—Jun; 55(2): 151—156.
27. Gervin K., Vigeland M.D., Mattingsdal M. et al. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genetics* 2012 Jan; 8(1):e1002454.
28. Bataille V., Lens M., Spector T.D. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jan 14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04444.x. [Epub ahead of print].
29. National Human Genome Research Institute / A Catalog of Genome-wide Association Studies. Accessed September 7, 2011.
30. Mallbris L., Wolk K., Sánchez F. et al. 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 May 29; 9:5.

31. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P. et al. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 2006 Jun 1; 176(11):7104—11.
32. Li W., Han J., Choi H.K. et al. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012 Mar 1;175(5):402—13.
33. Wilson P.B., Bohjanen K.A., Ingraham S.J. et al. Psoriasis and physical activity: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Mar 5. doi: 10.1111/j.
34. Di Renzo L., Bianchi A., Saraceno R. et al. -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- α blockers. *Pharmacogenet Genomics* 2012 Feb; 22(2):134—42.
35. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D. et al. Rare and Common Variants in CARD14, Encoding an Epidermal Regulator of NF- κ B, in Psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012 May 4; 90(5):796—808.
36. Armesto S., Santos-Juanes J., Galache-Osuna C. et al. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australas J Dermatol* 2012 May; 53(2):128—30.
37. Potthoff A., Rasokat H., Brockmeyer N.H. HIV infection. *Der Hautarzt* 2012 Jan; 63(1):10—5.
38. Fernandes S., Pinto G.M., Cardoso J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *International Journal of STD & AIDS* 2011 Nov; 22(11):653—4.
39. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П. и др. Детекция генетических полиморфизмов с использованием системы генетического анализа на основе пиросеквенирования PyroMark Q24. Справочник заведующего КДЛ 2011;4.
40. Capon F., Burden D., Trembath R. et al. Psoriasis and Other Complex Trait Dermatoses: From Loci to Functional Pathways. *J Invest Dermatol* 2012 132, 915—922.
41. Chen H., Poon A., Yeung C. et al. A Genetic Risk Score Combining Ten Psoriasis Risk Loci Improves Disease Prediction. www.plosone.org 2011 April; 6: 4: e19454.
42. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Росс. журн. кож. и вен. бол.* 2006; 1: 14—19.
43. Al Robaee A.A. Molecular genetics of Psoriasis. *Int J Health Sciences* 2010 Nov 4; 2: Dhu Al-Hijja 1431 H.
44. Ameen M., Allen M. H., Fisher S. A. Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese populations. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 414—418.
45. Roberson E.D., Bowcock A.M. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet* 2010 September; 26(9): 415—423.
46. Gandhi G., Buttar B.S., Albert L. et al. Psoriasis-associated genetic polymorphism in North Indian population in the CCHCR1 gene and in a genomic segment flanking the HLA-C region. *Dis Markers* 2011 Jan 1; 31(6):361—70.
47. Hundhausen C., Bertoni A., Mak R.K. et al. Allele-specific cytokine responses at the HLA-C locus: implications for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012 Mar; 132(3 Pt 1):635—41.
48. Maher B. Personal genomes: the case of the missing heritability. *Nature* 2008;456:18—21.
49. Nuytten H., Wlodarska I., Nackaerts K. et al. Accurate determination of copy number variations (CNVs): Application to the α - and β -defensin CNVs. *J Immunol Methods* 2009; 344: 35—44.
50. Bowes J., Ho P., Flynn E. et al. Comprehensive assessment of rheumatoid arthritis susceptibility loci in a large psoriatic arthritis cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012 Feb. [Epub ahead of print]
51. Galindo M.P., Bartlett B.L., Gewirtzman A. et al. Etanercept: an overview of its role in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008 Mar; 4(3): 305—10.
52. Rahman P., Elder J.T. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J rheumat* 2012 Feb; 39(2):431—3.
53. Kochan G., Krojer T., Harvey D. et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc nat Acad Sci USA* 2011 May 10; 108(19):7745—50.
54. Chiu H.Y., Huang P.Y., Jee S.H. et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol* 2012 Feb; 166(2):288—97.
55. Strange A, Capon F, Spencer CC et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature Genetics* 2010 Nov; 42(11):985—90.
56. Wu J., Chen F., Zhang X. et al. Association of MIF promoter polymorphisms with psoriasis in a Han population in northeastern China. *J Dermatol Sci* 2009 Mar; 53(3):212—5.
57. Pidashva S., Trifari S., Phillips A. et al. Functional studies on the IL23R susceptibility gene IL23R implicate reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25038.
58. Sun L.D., Cheng H., Wang Z.X. et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nature Genetics*. 2010 Nov; 42(11): 1005—1009.
59. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007 Sep; 122(2):201—6.
60. Duffin K.C., Chandran V., Gladman D.D. et al. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Update and Future Direction. *J Rheumatol* 2008 July; 35(7): 1449—1453.
61. Bowes J., Eyre S., Flynn E. et al. Evidence to support IL-13 as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1016—1019.
62. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199—204.
63. Liu Y., Helms C., Liao W. et al. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *Issue of PLoS Genetics* March 2008;4: 3.
64. Zhu S., Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)* 2012 Jun; 122(11):487—511.
65. Chandran V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
66. Maeda S., Hayami Y., Naniwa T. The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012:539683.
67. Bunce M., O'Neill C.M., Barnardo M.C. et al. Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* 1995; 46: 355—367.
68. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A.B. et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010 November; 42(11): 996—999.
69. Donn R.P., Plant D., Jury F. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene Polymorphism is Associated with Psoriasis. *J invest dermatol* 2004 Sep;123(3):484—7.
70. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 4:14—19.
71. Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Генетические аспекты псориаза. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 4: 20—26.
72. Tejasvi T., Stuart P.E., Chandran V. et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012 Mar; 132(3 Pt 1):593—600.
73. Vereecke L., Beyaert R., van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans* 2011 Aug; 39(4):1086—91.
74. Capon F., Bijlmaers M.J., Wolf N. et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Human Molecular Genetics* 2008; 17: 13: 1938—1945.
75. Zhang X.J., Huang W., Yang S. et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009; 41: 205—210.
76. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D. et al. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012 May 4; 90(5):784—95.
77. Till A., Rosenstiel P., Krippner-Heidenreich A. et al. The Met-196 3 Arg Variation of Human Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2) Affects TNF- α -induced Apoptosis by Impaired NF- κ B Signaling and Target Gene Expression. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; February 18: 280: 7: 5994—6004.

78. Birnbaum R.Y., Hayashi G., Cohen I. et al. Association analysis identifies ZNF750 regulatory variants in psoriasis. *BMC Med Genet* 2011 Dec 20; 12:167.
79. Böhm B., Burkhardt H., Uebe S. et al. Identification of low-frequency TRAF3IP2 coding variants in psoriatic arthritis patients and functional characterization. *Arthritis Res Ther* 2012 Apr 18; 14(2):R84.
80. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P.E. et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010 Nov; 42(11):991—5.
81. Ongaro A., De Mattei M., Pellati A. et al. Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T>G polymorphism predict the response grading to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis?. *Rheumatol Int* 2008; 28: 901—908.
82. Swindell W.R., Xing X., Stuart P.E. et al. Heterogeneity of inflammatory and cytokine networks in chronic plaque psoriasis. *PLoS One* 2012; 7(3):e34594.
83. Gregersen P.K., Amos C.I., Lee A.T. et al. REL, encoding a member of the NF-kappaB family of transcription factors, is a newly defined risk locus for rheumatoid arthritis. *Nature Genetics* 2009 Jul; 41(7):820—3.
84. Westergaard M., Henningsen J., Johansen C. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2003 Nov; 121(5):1104—17.
85. Chen G., Zhou D., Zhang Z. et al. Genetic variants in IFIH1 play opposite roles in the pathogenesis of psoriasis and chronic periodontitis. *Int J Immunogen* 2012 Apr; 39(2):137—143.
86. Zhang X.J., Huang W., Yang S. et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nature Genetics* 2009; 41, 205—210.
87. Chen H., Toh T.K., Szevenyi I. et al. Association of Skin Barrier Genes within the PSORS4 Locus Is Enriched in Singaporean Chinese with Early-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009) 129, 606—614.
88. Coto E., Santos-Juanes J., Coto-Segura P. et al. Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in Psoriasis. *BMC Medical Genetics* 2010, 11:45.
89. Nograles K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic Arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009 February; 5(2): 83—91.
90. Hewett D., Samuelsson L., Polding J. et al. Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics* 2002; 79: 305—314.
91. De Cid R., Riveira-Munoz E., Zeeuwen P.L. et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis population. *Nat Genet* 2009; 41: 211—215.
92. Riveira-Munoz E., He S.M., Escaramis G. 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: 1105—1109.
93. Wiwanitkit V. LCE3C_LCE3B-del genotype and psoriasis: a summative meta-analysis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010 Jul; 18(2):130.
94. Hüffmeier U., Bergboer J.G., Becker T. et al. Replication of LCE3C-LCE3B CNV as a risk factor for psoriasis and analysis of interaction with other genetic risk factors. *J Invest Dermatol* 2010 Apr; 130(4):979—84.
95. Eder L., Chandran V., Ueng J. et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul; 49(7):1367—73.
96. Gesser B., Rasmussen M.K., Raaby L. et al. Dimethylfumarate inhibits MIF-induced proliferation of keratinocytes by inhibiting MSK1 and RSK1 activation and by inducing nuclear p-c-Jun (S63) and p-p53 (S15) expression. *Inflammation Research* 2011 Jul; 60(7):643—53.
97. Alam A., Pal C., Goyal M. et al. Synthesis and bio-evaluation of human macrophage migration inhibitory factor inhibitor to develop anti-inflammatory agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011 Dec 15; 19(24):7365—73.
98. Ishizaki M., Akimoto T., Muromoto R. et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo. *J Immunol* 2011 Jul 1; 187(1):181—9.
99. Li Y., Liao W., Cargill M. et al. Carriers of rare missense variants in IFIH1 are protected from psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010 Dec; 130(12):2768—72.
100. Oka A., Mabuchi T., Ozawa A. et al. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 2012 Mar; 39(3):231—41.
101. Barker J.N. Psoriasis: pathophysiology, genetics and recent research. *J EADV* 2000; 14: 95.
102. Veal C.D., Capon F., Allen M.H. et al. Family-Based Analysis Using a Dense Single-Nucleotide Polymorphism-Based Map Defines Genetic Variation at PSORS1, the Major Psoriasis-Susceptibility Locus. *Am J Human Genetics* 2002 Sept; 71: 3: 554—564.
103. Magalhães R.F., Biral A.C., Pancoto J.A. et al. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)-alpha -238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilian study. *Int J Dermatol* 2010 Oct; 49(10):1133—40.
104. Raychaudhuri S.P., Farber E.M. / The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jan; 15(1):20—3.
105. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 2007 Feb;80(2):273—90.

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

«Карталин» разрешен к применению как защитно-профилактическое средство для кожи. Он обладает противовоспалительным, кератоплатическим, антисептическим действием. «Карталин» производится ООО «Астрофарма».

РЕКОМЕНДОВАНО ПРИ:

- псориазе
- атопическом дерматите
- нейродермите
- хронической экземе
- кератодермии
- аллергическом дерматите

Многолетний клинический опыт применения в дерматологической практике свидетельствует о том, что средство **«Карталин»** хорошо контролирует липидный компонент эпидермиса. **«Карталин»** восстанавливает роговой слой кожи, вследствие этого процесса клетки эпидермиса не подвергаются обезвоживанию. Восстановление барьерного слоя эпидермиса уменьшает способность кератиноцитов вырабатывать цитокины, опосредующие возникновение и дальнейшее развитие воспалительной реакции и, как следствие, эпидермальной гиперплазии при хронических дерматозах.

Под воздействием средства **«Карталин»** происходит нормализация процессов кератинизации, что происходит за счет содержащегося в составе растительных масел большого количества жирных кислот, которые встраиваются в мембрану роговых клеток и смягчают ее, делая более пластичной, в результате чего повышается регенерационная способность эпидермиса, улучшается проникающая способность для других биологически активных веществ.

Средство **«Карталин»** имеет оригинальный состав, в который входят компоненты природного происхождения: растительные масла, лизоцим, мед пчелиный, череда трёхраздельная, ромашка аптечная, витамин А, масло лавандовое и эвкалиптовое, салициловая кислота, обладающие выраженной бактерицидной активностью, что является также важнейшим условием в современной наружной терапии хронических воспалительных дерматозов.

Средство **«Карталин»** рекомендовано специалистами как эффективное средство для терапии хронических воспалительных заболеваний кожи при амбулаторном лечении в виде монотерапии, входит в состав лечебного комплекса, применяемого в условиях стационара, а также в качестве профилактики псориаза, что было рекомендовано в 2010 году в Клинических рекомендациях «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ 2010».



Россия, 649006, Республика Алтай, г.Горно-Алтайск, пр-кт Коммунистический, д.78

Телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59

astrofarma@yandex.ru www.kartalin.ru

Патогенез вульгарной пузырчатки: проблемы и перспективы

А.В. Миченко, Л.Ф. Знаменская, А.Н. Львов, И.А. Волков, Н.В. Фриго, В.А. Волнухин

Remphigus pathogenesis: problems and prospects

A.V. MICHENKO, L.F. ZNAMENSKAYA, A.N. LVOV, I.A. VOLKOV, N.V. FRIGO, V.A. VOLNUKHIN

об авторах:

А.В. Миченко — к.м.н., ст.н.с. отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 Л.Ф. Знаменская — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 А.Н. Львов — д.м.н., проф., зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 И.А. Волков — к.б.н., н.с. отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 Н.В. Фриго — д.м.н., зам. директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 В.А. Волнухин — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлен обзор наиболее перспективных направлений исследований патогенеза истинной акантолитической пузырчатки. Приведены ключевые результаты изучения факторов генетической предрасположенности к развитию данного буллезного дерматоза. Освещены проблемы изучения роли аутоантител и аутоантигенов в патогенезе акантолитической пузырчатки. Представлена теория апоптолиза, объясняющая механизмы потери связи между кератиноцитами. Обсуждаются вопросы клеточной регуляции аутоиммунных реакций при акантолитической пузырчатке.

Ключевые слова: **истинная акантолитическая пузырчатка, патогенез, антитела, антигены, апоптолиз.**

Provides the survey of most prospective trends of research of the pathogenesis of the true acantholytic pemphigus. Cites key results of studies of factors of genetic predisposition to the development of this bullous dermatosis. Highlights problems of studies of the role of antiself antibodies and self-antigens in pemphigus pathogenesis. Represents the apoptolyse theory, explaining mechanisms of the loss of link between keratinocytes. Discusses issues of the cellular regulation of autoimmune reactions at acantholytic pemphigus.

Key words: **true acantholytic pemphigus, pathogenesis, antibodies, apoptolyse.**

■ Истинная акантолитическая пузырчатка — буллезное заболевание кожи и/или слизистых оболочек, неотъемлемым, но не патогномичным признаком которого является акантолиз, обусловленный формированием антител к компонентам межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса [1, 2]. Показатель заболеваемости истинной акантолитической пузырчаткой варьирует от 0,08 до 1,6 на 100 000 населения в год, однако это редкое заболевание развивается преимущественно

в трудоспособном возрасте, отличается тяжелым течением с угрозой жизни больного. Кроме того, в ряде случаев патологический процесс может иметь паранеопластический характер [3] и указывать на необходимость дополнительного обследования и лечения пациента. Смертность в течение года варьирует от 4,8 до 54%, а в отсутствие иммуносупрессивной терапии может достигать 60—90% [4]. Внедрение кортикостероидов в терапию больных акантолити-

ческой пузырьчаткой позволило снизить показатели смертности с 90 до 10% [5]. Однако длительное лечение кортикостероидными препаратами приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и даже к летальному исходу [6—8]. Поэтому особую актуальность приобретает изучение патогенеза истинной акантолитической пузырьчатки с целью выявления новых терапевтических мишеней для создания лекарственных препаратов, способных заменить глюкокортикостероидную терапию или сделать возможным уменьшение дозы гормональных препаратов.

Генетическая предрасположенность к развитию истинной акантолитической пузырьчатки

В настоящее время доказано, что развитие истинной акантолитической пузырьчатки наблюдается у генетически предрасположенных пациентов. Наиболее значимой является ассоциация с определенными аллелями генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [9]. При аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с HLA-DR (например, при ревматоидном артрите и вульгарной пузырьчатке), ключевые полиморфные детерминанты расположены главным образом в «кармане» P4 связывающего сайта HLA и определяют его положительный или отрицательный заряд. Исследования связывания пептидов показали, что эти изменения в «кармане» P4 HLA II класса значительно влияют на спектр собственных белков, которые могут быть презентованы этими молекулами. Примечательно, что склонность к развитию акантолитической пузырьчатки ассоциирована с DR4 подтипом (DRB 1*0402), при котором кислотные остатки присутствуют в локусах p70 и p71 в «кармане» P4, обеспечивая отрицательный заряд на поверхности [9]. Ассоциированный с вульгарной пузырьчаткой подтип DR4 редко встречается в общей популяции и отличается от ассоциированного с ревматоидным артритом подтипа DRB 1*0404 только по трем позициям связывающего

пептид сайта. Два из этих полиморфных остатка (p70 и p71) расположены в «кармане» P4 и определяют, какой из белков аутоантигена десмоглеина (Дсг) 3 может быть презентован CD4 T-клеткам.

Многочисленные исследования показали, что в разных странах обнаруживается корреляция с различными аллелями генов, кодирующих HLA (табл. 1).

Также были получены данные о том, что ассоциированные с вульгарной пузырьчаткой молекулы DRB1*14/0406 способны презентовать пептиды Дсг1 и Дсг3, что может объяснять развитие вульгарной пузырьчатки с формированием аутоантител к Дсг3 и Дсг1 и поражением кожи и слизистых оболочек [17].

Таким образом, полиморфные остатки HLA II класса, расположенные в определенном «кармане» связывающего сайта, представляют собой ключевую характеристику склонности к развитию аутоиммунных заболеваний, связанной с HLA, включая акантолитическую пузырьчатку.

Однако наблюдения развития разных фенотипов у родственников с одинаковым генотипом [18] указывают на то, что за формирование определенного спектра аутоантител и клинической картины заболевания ответственны не только определенные аллели главного комплекса гистосовместимости. Отдельное направление исследований посвящено оценке ассоциации наличия однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих различные молекулы, участвующие в развитии патологического процесса при акантолитической пузырьчатке, с манифестацией заболевания. Так, при исследовании пяти однонуклеотидных замен в гене, кодирующем десмоглеин 3 (Дсг3) (rs8085532, rs3911655, rs3848485, rs3794925 и rs1466379), было показано, что генетическая вариабельность аутоантигена может быть дополнительным фактором риска, предрасполагающим к развитию вульгарной пузырьчатки [19], что требует дополнительного исследования этого гена. Также во Франции была выявлена

ТАБЛИЦА 1

Аллели генов, кодирующих HLA, ассоциированные с развитием акантолитической пузырьчатки в различных странах

Страны	Аллели HLA	Ссылка
Италия	DRB1*1401, DQB1*0503	[9]
Турция	HLA-B35, B44, CW4, DR4, DR14, DQ4 и DQ8; HLADRB1*04, DRB1*14, HLADRB1*04/ DQB1*03, HLA DRB1*14/DQB1*05	[10, 11]
Япония	HLA-DRB1 alleles (*0406, *1401, *1405, *1406), DQB1*0503	[12]
Тунис	HLA-DR3 DRB1*03, DQB1*0302 и DRB1*04	[13]
Северная Америка	DRB1*0402 и DQB1*0503	[14]
Украина	HLA-A10, HLA-B5, HLA-B16, HLA-B22	[15]
Россия	HLA-A10, HLA-B5	[16]

ассоциация развития листовидной пузырчатки с полиморфным вариантом гена, кодирующего десмоглеин 1 (Дсг1), содержащим замену Т на С в положении 809 у больных европеоидной расы [20], что в дальнейшем было подтверждено и при эндемической листовидной пузырчатке в Тунисе [21]. Однако в популяции бразильцев наличие точечных мутаций в положении 809 (С,Т), а также в положении 1600 (А,С), приводящих к замене тирозина на серин в пятом внеклеточном домене Дсг, не было связано с развитием листовидной пузырчатки [22]. Эти данные указывают на возможное влияние полиморфизмов генов Дсг в различных этнических группах, что ввиду недостатка российских исследований приобретает особую актуальность.

Изучение полиморфизмов генов, кодирующих различные эффекторные молекулы, в частности ряд цитокинов [23—26], не выявило значимой ассоциации с развитием акантолитической пузырчатки, либо связь была слабой. В то же время в исследовании О. Sarig и соавт. выявлена ассоциация полиморфного варианта гена ST18, кодирующего транскрипционный фактор, регулирующий воспаление и апоптоз, наблюдавшаяся в популяции евреев и египтян, но не у обследованных немцев [27]. По-видимому, патогенетически значимые генетические нарушения следует искать на уровне антигенов и регуляторных молекул.

Таким образом, у генетически предрасположенных людей под действием различных факторов, определить которые часто не представляется возможным, инициируется распознавание собственных молекул, входящих в состав десмосом, антигенпрезентирующими клетками (АПК), отмена толерантности Т- и В-клеток к собственным аутоантигенам и синтез аутоантител.

Аутоантитела при истинной акантолитической пузырчатке

После того как в 1982 г. G. Anhalt и соавт. продемонстрировали развитие пузырей у новорожденных мышей после пассивного переноса пемфигусных IgG от больных истинной акантолитической пузырчаткой [28] и подтвердили, что пемфигусные антитела специфически связываются с Дсг3 [29] и Дсг1 [30], этим антителам была приписана основная патогенетическая роль при истинной акантолитической пузырчатке. Это предположение также подтверждается транзиторным развитием пемфигусоподобных высыпаний на коже у младенцев, рожденных матерями в период обострения истинной акантолитической пузырчатки, в результате пассивного попадания аутоантител в кровь ребенка, а также потерей патогенных свойств плазмы крови больных после абсорбции антител антигенными конструктами, имеющими в составе Дсг3 [31]. Однако описания случаев генерализованных высыпаний у больных вульгарной пузырчаткой в отсутствие антител к Дсг1 [32], развитие пузырей у Дсг3 нокаутных

мышей после интраперитонеального введения пемфигусных IgG, не связывающихся с Дсг1 [33], а также выявление непатогенных аутоантител к Дсг3 у больных пузырчаткой [34] указывают на возможное участие аутоантител, распознающих другие эпидермальные мишени. Кроме того, отсутствие развития спонтанных пузырей у Дсг3 нокаутных мышей [33, 35] указывает на участие в формировании внутриэпидермальных пузырей и других структурных компонентов, обеспечивающих связь эпидермоцитов друг с другом. Кроме того, показано, что для развития акантолиза помимо наличия циркулирующих аутоантител к Дсг3 в крови требуется наличие локального воспаления [36]. Последующие исследования выявили ряд аутоантител, которым приписывается патогенетическое значение при развитии различных форм истинной акантолитической пузырчатки (табл. 2).

Такое многообразие патогенетически значимых аутоантител при истинной акантолитической пузырчатке может свидетельствовать, с одной стороны, о возможном участии ряда структурных элементов эпидермоцитов в процессе акантолиза, а с другой стороны — о вторичном характере антителообразования.

Аутоантигены при истинной акантолитической пузырчатке

Изучение аутоантигенов при истинной акантолитической пузырчатке различными лабораторными методами (иммунопреципитация, иммуноблоттинг и др.) позволило выявить к настоящему времени более 50 аутоантигенов, к которым образуются аутоантитела при истинной акантолитической пузырчатке [37]. Среди указанных протеинов особый интерес вызвал недавно открытый белок, отнесенный к семейству периферических миелиновых белков (PMP)-22/gas3 и названный PERP [38, 39]. У нокаутных мышей, не имеющих PERP, развиваются клинические изменения, идентичные вульгарной пузырчатке [40]. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что PERP является новым рецептором клеточной смерти, передающим экзогенные сигналы, индуцирующие апоптоз [41]. Поэтому разрушение десмосом и формирование внутриэпидермальных полостей у PERP 2/2 мышей происходит, по-видимому, в результате нарушения передачи сигналов, индуцирующих апоптоз.

Механизмы разрушения межклеточных связей в эпидермисе при истинной акантолитической пузырчатке

В последние годы большое внимание уделяется изучению механизмов разрушения межклеточных связей при истинной акантолитической пузырчатке. Если в 1999 г. M. Atagari предложил компенсаторную теорию патогенеза акантолитической пузырчатки [42], основывающуюся на особенностях экспрессии Дсг1 и Дсг3 в эпидермисе (рис. 1), то спустя 10 лет накоплен-

ТАБЛИЦА 2

Основные типы аутоантител, выявляющихся при истинной акантолитической пузырчатке [2]

Вариант пузырчатки	Изотип аутоантител	Аутоантиген	Характеристики антител
Вульгарная пузырчатка	IgG	Дсг 3	Основные патогенные антитела
	IgG	Дсг 1	Часто при поражении кожи
	IgG	Ацетилхолиновый рецептор	Патогенетическая роль неясна
Листовидная пузырчатка	IgG	Дсг 1	Основные патогенные антитела
	IgG	Плакины	Редко, патогенетическая роль неясна
Паранеопластическая пузырчатка	IgG, IgA	Дсг 3	Часто, патогенные
	IgG	Дсг 1	Редко, патогенетическая роль неясна
	IgG, IgA	Плакины	Часто, патогенетическая роль неясна
	IgG	Белок 170 кД	Диагностический критерий! Патогенетическая роль неясна
	IgG	Десмоколлин 1—3	Редко, патогенны in vitro
Медикаментозная пузырчатка	IgG	Дсг 1	Часто, патогенетическая роль неясна
	IgG	Дсг 3	Реже, патогенетическая роль неясна
IgA-пузырчатка	IgA	Дсг 1	Характерны для типа внутриэпидермального нейтрофильного дерматоза
	IgA	Дсг 3	Иногда при типе внутриэпидермального нейтрофильного дерматоза
	IgA	Десмоколлин 1—3	Характерны для типа субкорнеального пустулезного дерматоза

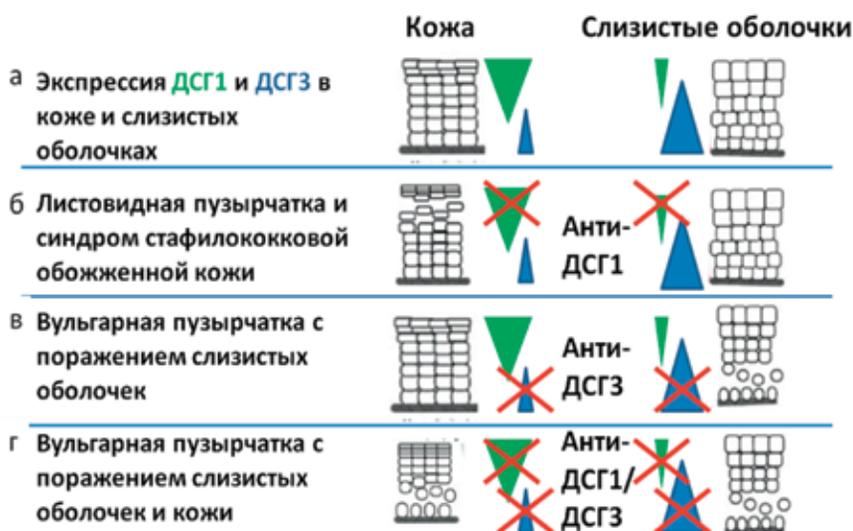


Рис. 1. Компенсационная теория патогенеза истинной акантолитической пузырчатки [2].

ДСГ1 экспрессируется преимущественно в коже и преобладает в поверхностных слоях эпидермиса, ДСГ3 — в базальном и супрабазальных слоях слизистых оболочек, где его содержание выше, чем ДСГ1 (а); при формировании аутоантител к ДСГ1 в коже формируются субкорнеальные пузыри на коже, на слизистых оболочках разрушение ДСГ1 компенсируется высоким содержанием ДСГ3 (б); при отложении аутоантител к ДСГ3 на слизистых оболочках образуются супрабазальные пузыри, на коже разрушение ДСГ3 компенсируется высоким содержанием ДСГ1 (в); при формировании аутоантител к ДСГ3 и к ДСГ1 формируется клиническая картина акантолитической пузырчатки с поражением кожи и слизистых оболочек (г)

ные данные позволили сформулировать понятие об апоптолизе как о механизме формирования пузырей при истинной акантолитической пузырчатке [43]. Согласно этой новой парадигме, пемфигусные IgG, накапливаясь в межклеточных пространствах эпидермиса, активируют сигнальные пути, объединяющие передачу сигналов, вызывающих акантолиз и апоптоз. В процессе апоптолиза выделены пять этапов.

1. Связывание патогенных антител с Дсг, ацетилхолиновыми рецепторами и другими членами семейства пемфигусных антигенов на плазматической мембране кератиноцитов по типу связывания рецептора с лигандом и мобилизация/агрегация этих «рецепторов выживания», посылающих в клетку ряд агонистических и антагонистических сигналов.

2. Активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), Src, mTOR, p38 MAPK и сигнальных элементов, передающих сигнал в клетку от связанных пемфигусных антител, и увеличение уровня Ca²⁺ внутри клетки. Все эти факторы вместе приводят к активации ферментного каскада программированной смерти клеток главным образом в кератиноцитах базального и прилежащих к нему супрабазальных слоев.

3. На ранних стадиях акантолиза отмечается сокращение клеток в результате (а) коллапса и ретракции тонофиламентов, расщепляющихся одной или несколькими эксекьюторными каспазами; (б) диссоциации междесмосомальных адгезионных комплексов, вызванной как фосфорилированием адгезионных молекул, так и расщеплением цитоплазматических частей трансмембранных кадгеринов каспазой/каспазами. Эта реакция приводит к интернализации внеклеточного десмосомального Дсг и десмоколлина с ассоциированными сигнальными комплексами, тогда как имеющиеся десмосомы остаются интактными и продолжают соединять кератиноциты в области десмосомальных контактов.

4. Выраженный акантолиз в результате продолжающейся деградаци и массивного коллапса структурных белков, включая Дсг, теми же ферментами клеточной смерти. Это приводит к сепарации и разрыву имевшихся десмосом под действием сдвигающей силы, что приводит к полному отделению сокращающейся клетки и к продукции антител-«мусорщиков».

5. Округление и апоптотическая гибель акантолитических клеток в нижних слоях эпидермиса в результате необратимого повреждения митохондриальных и ядерных белков теми же ферментами клеточной смерти.

Предложенная парадигма объясняет в том числе механизмы формирования клеток Тцанка. Таким образом, новое понимание механизмов изменения эпидермоцитов при истинной акантолитической пузырчатке открывает новые данные о патогенезе, что позволит выявить новые мишени для терапевтического воздействия в будущем.

Клеточная регуляция аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке

Считается, что у генетически предрасположенных к развитию истинной акантолитической пузырчатки пациентов антигенпрезентирующие клетки (например, дендритные клетки), распознав компоненты десмосом как чужеродные, презентуют антиген Т-клеткам (Th0), иницируя их дифференцировку на Т-хелперные (Th) клетки 1-го и 2-го типа. В свою очередь, аутореактивные Т-клетки активируют синтез аутоантител В-клетками. Однако механизмы клеточной регуляции при истинной акантолитической пузырчатке остаются не до конца изученными, поскольку аутореактивные Th1 и Th2, а также В-клетки, распознающие Дсг3, выявляются у здоровых обследованных [44—50], что подтверждается обнаружением аутореактивных аутоантител к Дсг3 у здоровых родственников больных истинной акантолитической пузырчаткой [44—46, 50]. Th1 и Th2, распознающие Дсг1, также были выявлены в крови у здоровых добровольцев [51]. Эти данные позволили высказать предположение об участии регуляторных Т-клеток (Treg) в развитии клинической картины при истинной акантолитической пузырчатке. И действительно, выявлено снижение количества этих регуляторных клеток в сыворотке крови больных истинной акантолитической пузырчаткой [52]. Однако позже было показано, что в очагах поражения и в регионарных лимфатических узлах количество регуляторных Т-клеток, наоборот, повышено [53], что указывает на наличие дополнительных регуляторных механизмов, запускающих патологические изменения в коже при истинной акантолитической пузырчатке.

Кроме того, у больных вульгарной пузырчаткой также были выявлены CD8+ Т-клетки, специфически распознающие Дсг3 [54], что согласуется с ранее описанным наблюдением сенсбилизации аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитов к возможным антигенам кератиноцитов у больных [55]. Однако их участие в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки требует дополнительного изучения. По-видимому, новые данные о клеточной регуляции аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке будут получены при помощи недавно созданной модели заболевания у мышей [56].

Результаты исследований последних лет указывают на участие В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний посредством не только синтеза аутоантител, но и реализации ими антигенпрезентирующей функции с активацией аутореактивных Т-клеток, а также путем синтеза цитокинов. Поскольку у здоровых добровольцев обнаруживаются аутореактивные В-клетки, по-видимому, для нарушения толерантности В-клеток необходимо участие дополнительных механизмов. Возможно, в процессах индукции аутоиммунных реакций принимают участие и толл-подобные рецепторы (TLR).



Рис. 2. Паттерн-распознающие рецепторы, обеспечивающие реализацию функций врожденного иммунитета

ТАБЛИЦА 3

Эффекты одновременной активации толл-подобных рецепторов наивных В-клеток и рецепторов В-клеток (изменено по [68])

Эффект	Результат
Дифференциация наивных В-клеток в плазматические клетки	Продукция антител
Экспрессия индуцированной активацией цитидиндезаминазы	Переключение на синтез более аффинных (и более патогенных) изотипов IgG
Продукция провоспалительных цитокинов	Инициация воспаления
Стимуляция маркеров активации	Представление антигена аутореактивным Т-клеткам
Пролиферация	Увеличение числа аутоиммунных В-клеток

Известно, что TLR участвуют в реализации важнейших функций врожденного иммунитета, являясь одним из наиболее значимых представителей семейства паттерн-распознающих рецепторов (рис. 2). Это семейство трансмембранных белков, которые в зависимости от хромосомной локализации, геномной структуры и аминокислотных последовательностей разделяют на 5 подсемейств [57]:

- TLR2 (включает TLR1, TLR2, TLR6, TLR10);
- TLR3;
- TLR4;
- TLR5;
- TLR9 (включает TLR7, TLR8, TLR9).

При изучении механизмов развития аутоиммунных заболеваний в последние годы большое внимание уделяется исследованию участия структур врожденного иммунитета, включая толл-подобные рецепторы, в формировании патологических аутоиммунных реак-

ций. На возможное участие этих структур врожденного иммунитета в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки указывают многочисленные описания манифестации акантолитической пузырчатки после инфекционных заболеваний или приема лекарственных препаратов [58—61]. Кроме того, имеется ряд описаний развития пемфигуса на фоне применения имиквимода, селективно стимулирующего толл-подобные рецепторы 7-го типа [62—67]. При этом внутриэпидермальные пузыри появлялись как в месте нанесения препарата, так и на отдаленных участках кожи.

Показано, что TLR экспрессируются многими клетками, в том числе моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, В-клетками, играющими ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций при истинной акантолитической пузырчатке. Кроме того, продемонстрирована способность TLR распознавать и ряд эндогенных лигандов, что имеет особое значе-

ние для развития аутоиммунных процессов. В свою очередь стимуляция TLR наивных В-клеток приводит к их активации различными путями (табл. 3). Все приведенные выше данные указывают на возможное участие структур врожденного иммунитета в патогенезе истинной акантолитической пузырчатки, что требует дополнительного изучения.

Таким образом, отмеченные направления исследований патогенеза пузырчатки открывают возможности для выявления новых мишеней для терапевтического воздействия, потенциально способных снизить потребность в глюкокортикостероидных препаратах при лечении истинной акантолитической пузырчатки. ■

Литература

1. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.П. и др. Терапевтическая тактика при стероидрезистентной вульгарной пузырчатке. *Росс. журн. кож. и вен. бол.* 2003; 2: 11—15.
2. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management. 3rd ed. Springer Wien New York 2011; 593.
3. Махнева Н.В., Молочков В.А., Белецкая Л.В. Циркулирующие аутоантитела и оценка их роли в развитии аутоиммунной пузырчатки паранеопластического генеза. *Вестн. дерматол. венерол.* 2009; 2: 47—53.
4. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008 Jul 9;337:a180.
5. Robinson, J. C., Lozada-Nur, F., and Frieden, I. (1997) *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 84, 349—355.
6. Ahmed, A. R., and Moy, R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221—228.
7. Rosenberg, F. R., Sanders, S., and Nelson, C. T. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 962—970.
8. Теплюк Н.П., Потекаев Н.Н., Кузьмина Т.С. и др. Летальный исход при кортикостероидной терапии акантолитической пузырчатки в результате инфекционных осложнений. *Клин. дерматол. венерол.* 2005; 2:16—20.
9. Wucherpfennig K.W., Yu B., Bhol K. et al. Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: Charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA Immunology* 1995 December; 92: 11935—11939.
10. Lombardi ML, Mercuro O, Ruocco V et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999 Jul;113(1):107—10.
11. Birol A, Anadolu RY, Tutkak H et al. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus. *Int J Dermatol* 2002 Feb;41(2):79—83.
12. Tunca M, Musabak U, Sagkan RI et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population. *J Dermatol* 2010 Mar;37(3):246—50.
13. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol* 2011 Jul;38(7):711—6.
14. Abida O., Zitouni M., Kallel-Sellami M. et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *BJD* 2009; 161: 522—527
15. Lee E, Lendas KA, Chow S. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol* 2005 Dec;66(12):1213—22.
16. Глухенький Б.Т., Грандо С.А. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды. Киев: «Здоровья» 1990.
17. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S, Roujeau JC, Charron D. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Tissue Antigens* 1999 Oct;54(4):333—40.
18. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S et al. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol* 2011 Jul;38(7):711—6.
19. Capon F, Bharkhada J, Cochran NE et al. Evidence of an association between desmoglein 3 haplotypes and pemphigus vulgaris. *J Autoimmun* 2005 Sep;25(2):121—5.
20. Martel P, Gilbert D, Drouot L et al. A polymorphic variant of the gene coding desmoglein 1, the target autoantigen of pemphigus foliaceus, is associated with the disease. *Genes Immun* 2001 Feb;2(1):41—3.
21. Ayed MB, Martel P, Zitouni M et al. Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with desmoglein 1 gene polymorphism. *Genes and Immunity* 2002; 3: 378—379.
22. Petzl-Erler ML, Malheiros D. Pemphigus foliaceus and desmoglein 1 gene polymorphism: is there any relationship? *J Dermatol* 2005 Mar;32(3):186—8.
23. Eberhard Y, Burgos E, Gagliardi J et al. Cytokine polymorphisms in patients with pemphigus. *Cytokine* 2004 Dec 21;28(6):233—41.
24. Torzecka J. D., Narbutt J., Sysa-Jedrzejowska A. et al. Tumour necrosis factor- α polymorphism as one of the complex inherited factors in pemphigus. *Mediators of Inflammation* 2003 October; 12 (5): 303—307.
25. Pereira NF, Hansen JA, Lin MT Cytokine gene polymorphisms in endemic pemphigus foliaceus: a possible role for IL6 variants. *Arch Dermatol* 2004 Jun;140(6):723—7.
26. Javor J, Chmurova N, Parnicka Z et al. TNF- α and IL-10 gene polymorphisms show a weak association with pemphigus vulgaris in the Slovak population. *Genes Immun* 2009 Sep;10(6):547—58.
27. Sarig O., Bercovici S., Zoller L. et al. Population-Specific Association between a Polymorphic Variant in ST18, Encoding a Pro-Apoptotic Molecule, and Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2012 Mar 22. doi: 10.1038/jid.2012.46. [Epub ahead of print].
28. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ и др. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982 May 20;306(20):1189—96.
29. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991 Nov 29;67(5):869—77.
30. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus—diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999 Aug 11;282(6):572—6.
31. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC et al. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 1998 Aug 15;102(4):775—82.
32. Ding X, Diaz LA, Fairley JA et al. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J Invest Dermatol* 1999 May;112(5):739—43.
33. Vu TN, Lee TX, Ndoye A et al. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1998 Aug;134(8):971—80.

34. Матушевская Е.В., Лысенко А.А., Свирищевская Е.В. Клинические особенности и иммунные механизмы патогенеза истинной пузырчатки. *Совр. пробл. дерматовенерол. иммунол. врач. косметол.* 2006; 1: 18—26.
35. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 1997 Jun 2;137(5):1091—102.
36. Лысенко А.А., Коцарева О.Д., Матушевская Е.В. и др. Роль эндотелиального барьера в патогенезе pemphigus vulgaris. *Мед. иммунол.* 2006; 8: 2—3: 154.
37. Grando S.A. Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2012 February; 45(1): 7—35.
38. Kalantari-Dehaghi M, Molina DM, Farhadieh M, et al. New targets of Pemphigus vulgaris antibodies identified by protein array technology. *Exp Dermatol* 2011;20:154—156.
39. Kalantari-Dehaghi M, Anhalt G, Camilleri M et al. Pemphigus vulgaris antibodies target PERP and several other keratinocyte membrane and mitochondrial proteins. *J Invest Dermatol* 2011;131(Suppl. 1):S11.
40. Ihrle RA, Marques MR, Nguyen BT et al. Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity. *Cell* 2005; 120:843—856.
41. Davies L, Gray D, Spiller D et al. P53 apoptosis mediator PERP: Localization, function and caspase activation in uveal melanoma. *J Cell Mol Med* 2009;13:1995—2007.
42. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999 Feb;40(2 Pt 1):167—70.
43. Grando S.A., Bystryn J., Chernyavsky A.I. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 764—770.
44. Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H et al. Circulating Pemphigus IgG in families of patients with Pemphigus: Comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:44—52.
45. Torzecka JD, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A et al. Detection of Pemphigus autoantibodies by IIF and ELISA tests in patients with Pemphigus vulgaris and foliaceus and in healthy relatives. *Med Sci Monit* 2003;9:CR528—CR533.
46. Torzecka JD, Wozniak K, Kowalewski C et al. Circulating Pemphigus autoantibodies in healthy relatives of Pemphigus patients: Coincidental phenomenon with a risk of disease development? *Arch Dermatol Res* 2007;299:239—243.
47. Veldman C, Stauber A, Wassmuth R et al. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with Pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol* 2003;170:635—642.
48. Hertl M, Amagai M, Sundaram H et al. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in Pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:62—66.
49. Veldman CM, Gebhard KL, Uter W et al. T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with Pemphigus vulgaris and healthy individuals. *J Immunol* 2004;172:3883—3892.
50. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ et al. Linkage of Pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993;177:419—424.
51. Gebhard KL, Veldman CM, Wassmuth R et al. Ex vivo analysis of desmoglein 1-responsive T-helper (Th) 1 and Th2 cells in patients with Pemphigus foliaceus and healthy individuals. *Exp Dermatol* 2005;14: 586—592.
52. Sugiyama H, Matsue H, Nagasaka A et al. CD4⁺ CD25⁺ high regulatory T cells are markedly decreased in blood of patients with Pemphigus vulgaris. *Dermatology* 2007;214:210—220.
53. Arakawa M, Dainichi T, Yasumoto S et al. Th17 cells in Pemphigus vulgaris and Pemphigus foliaceus. *J Dermatol Sci* 2009;53:228—231.
54. Hertl M, Amagai M, Sundaram H et al. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in Pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:62—66.
55. Grando SA, Glukhenky BT, Drannik GN et al. Autoreactive cytotoxic T lymphocytes, in Pemphigus and Pemphigoid. *Autoimmunity* 1989;3: 247—260.
56. Hata T, Nishifuji K, Shimoda K et al. Transgenic rescue of desmoglein 3 null mice with desmoglein 1 to develop a syngeneic mouse model for pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* 2011 Jul;63(1):33—9.
57. Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. III. Biological significance and impact for human medicine. *Folia Biol (Praha)* 2005;51(6):198—203. Review.
58. Tang X, Zhang X. Drug-induced pemphigus after six years of treatment with phenytoin and carbamazepine. *Int J Dermatol* 2012 Apr;51(4):485—6.
59. Feng S, Zhou W, Zhang J et al. Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol.* 2011 Sep—Oct;21(5):696—9.
60. Bowman C, Delrieu O. Immunogenetics of drug-induced skin blistering disorders. Part II: synthesis. *Pharmacogenomics* 2009 May;10(5):779—816. Review.
61. Nagao K, Tanikawa A, Yamamoto N et al. Decline of anti-desmoglein 1 IgG ELISA scores by withdrawal of D-penicillamine in drug-induced pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol* 2005 Jan;30(1):43—5.
62. Sebaratnam DF, Martin LK, Rubin AI, et al. Reversible relapse of pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like receptor 7 inhibitors may be useful treatments for pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2011 Jan;36(1):91—3.
63. Bauza A, Del Pozo LJ, Saus C et al. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009 Jul;34(5):e60—2.
64. Lo Schiavo A, Sangiuliano S, Puca RV et al. Contact pemphigus: a side-effect of imiquimod therapy. *Int J Dermatol* 2008 Jul;47(7):765—7.
65. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2005 Jul;141(7):908—9; author reply 909.
66. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ et al. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2004 Jul;140(7):889—90.
67. Campagne G, Roca M, Martinez A. Successful treatment of a high-grade intraepithelial neoplasia with imiquimod, with vulvar pemphigus as a side effect. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Aug 15;109(2):224—7.
68. Meyer-Bahlburg A., Rawlings D.J. B cell autonomous TLR signaling and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 7 (2008) 313—316.

Генетические варианты *C. trachomatis* и поиск факторов вирулентности

К.И. Плахова, О.С. Кожушная, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго

Genetic variations of *C. trachomatis* and search of virulence factors

K.I. PLAKHOVA, O.S. KOZHUSHNAYA, M.R. RAHMATULINA, N.V. FRIGO

об авторах:

К.И. Плахова — к.м.н., ст.н.с. отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 О.С. Кожушная — м.н.с. отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 М.Р. Рахматулина — д.м.н., доц., и.о. зав. отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
 Н.В. Фриго — д.м.н., зам. директора по научно-образовательной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлен обзор результатов исследований, посвященных поиску генетически детерминированных факторов вирулентности *C. trachomatis*. Освещены данные литературы по вопросам изучения свойств генетических вариантов *C. trachomatis*.

Ключевые слова: ***C. trachomatis*, факторы вирулентности, серовары, молекулярное типирование, полиморфизм генов, белки хламидий.**

Represents results of research, dedicated to the search of genetically determined factors of *C. trachomatis* virulence. Data of papers, studying features of *C. trachomatis* genetic variations was highlighted.

Key words: ***C. trachomatis*, virulence factors, serovars, molecular typing, polymorphism of genes, Chlamydia albumins.**

■ Заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией во всем мире сохраняет лидирующие позиции среди инфекций, передаваемых половым путем. Особое внимание к этой инфекции обусловлено высоким риском развития осложнений со стороны репродуктивной системы как у женщин, так и у мужчин, приводящих к нарушению фертильности [1, 2].

Развитие осложнений урогенитального хламидиоза, выраженность воспалительного процесса могут быть связаны с генетически детерминированными факторами, заложенными в микроорганизме и приводящими к изменению биологических свойств *C. trachomatis*, в том числе изменению вирулентности [3].

C. trachomatis обладает сложным двухфазным жизненным циклом, в ходе которого последовательно сменяются две формы хламидии (элементарные и ретикулярные тельца), при этом внутриклеточный этап развития протекает внутри мембранной вакуоли,

называемой включением. Каждая из форм может синтезировать различные белки и обладать уникальными свойствами, что позволяет хламидии выживать внутри эукариотической клетки [4]. Механизмы смены этапов жизненного цикла хламидии и патогенеза хламидийной инфекции до конца не изучены, а исследование генетических особенностей хламидии позволяет получить новые данные о свойствах микроорганизма, которые меняются по мере смены этапов жизненного цикла микроорганизма и в процессе развития инфекционного процесса.

Идентификация изолятов *C. trachomatis*, выделение различных генетических вариантов, определение их биологических свойств — главное направление исследований, целью которых является изучение эпидемиологии (географическое распространение, восстановление цепочки передачи инфекции), особенностей патогенеза, механизмов, предопределяющих

различное течение хламидийной инфекции и развитие осложнений, разработка тактики лечения пациентов. В последние годы центральное место в исследованиях такого рода отводится поиску факторов, влияющих на вирулентность различных генетических вариантов хламидий. Большой интерес вызывает изучение вирулентности изолятов *C. trachomatis*, полученных от пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза и вторичным бесплодием [5], с целью определения уникальных признаков микроорганизма, основанных на функциональной изменчивости белков.

Целью настоящего обзора является описание предполагаемых генетически детерминированных хламидийных факторов вирулентности, изучение которых может дать возможность выявить способы прогнозирования тяжести течения инфекционного процесса и развития осложнений.

Геном *C. trachomatis* считается относительно небольшим (1,000—1,200 млн нуклеотидов), по сравнению с другими бактериями он составляет не более 22% генома кишечной палочки штамма K2 (*E. coli* имеет геном, содержащий 4980 млн нуклеотидов). В то же время геном *C. trachomatis* больше генома *M. genitalium* (580 млн нуклеотидов) и *M. pneumoniae* (816 млн нуклеотидов), бактерий, генетический материал которых на сегодняшний день считается одним из самых маленьких. Геном *C. trachomatis* кодирует около 875 различных белков, из них 75 белков являются специфическими, которые не характерны для других хламидий, например для *C. pneumoniae* [6].

Генетический материал *C. trachomatis* содержится в геномной ДНК, входящей в состав нуклеотида и плазмид — внехромосомных факторов наследственности. Плазмиды *C. trachomatis* были открыты Lovett с соавторами в 1980 г., а полную нуклеотидную последовательность ДНК расшифровали 10 лет спустя (Comanducci, 1988, Tomas с соавт., 1992) [7, 8].

Интерес к хламидийной плазмиде достиг своего пика в последние годы. Предполагается, что некоторые плазмиды обладают транскрипционной активностью и регулируют экспрессию хламидийных генов [9], а также могут нести гены вирулентности *C. trachomatis* [10, 11]. Удавалось идентифицировать и бесплазмидные штаммы *C. trachomatis* [12, 13]. Так, шведскими учеными были выделены мутантные плазмиды *C. trachomatis*, которые не обнаруживались коммерческими наборами амплификации для *C. trachomatis*, что привело к сомнениям в правильности использования подобных ПЦР-наборов для обнаружения хламидии в клиническом материале, полученном с помощью соскобов. Исследователи предполагают, что изучение последовательности хламидийной плазмиды может привести к пониманию причин развития патологических процессов при хламидийной инфекции.

Комплекс наружной мембраны хламидии представлен, главным образом, тремя белками, наиболее

важный из них — главный белок наружной мембраны (major outer membrane protein, MOMP). Белок был описан в 1981 г. одновременно тремя независимыми лабораториями (Hatch et al., 1981; Salari and Ward, 1981; Caldwell et al., 1981) [14, 15, 16]. Функционально MOMP является белком-порином, транспортером общего типа и образует трансмембранные диффузионные каналы для прохождения гидрофильных молекул, например глюкозы и глутамата. MOMP экспрессируется во всех фазах развития хламидий и является не только порином, но и адгезином. Поверхностные антигены играют важную роль во многих жизненных функциях хламидий (вирулентность, инвазивность, ингибирование лизосомальной активности клетки, токсичность). Именно различия в антигенной структуре MOMP легли в основу первичного определения различных серовариантов *C. trachomatis*.

Типирование *C. trachomatis* может осуществляться как при использовании моноклональных и поликлональных антител против MOMP, так и путем секвенирования гена *OmpA*, кодирующего MOMP. Использование метода микроиммунофлюоресценции позволило Wang Garayston 40 лет назад описать первые 14 сероваров *C. trachomatis*. Ген *ompA* состоит из четырех доменов (VD1, VD2, VD3, VD4), вариабельные фрагменты которых кодируют выступающие на поверхности клетки части основного белка наружной мембраны и во многом определяют антигенные и видовые особенности хламидий. Секвенирование гена *ompA*, кодирующего MOMP, позволило сначала выделить серовары L2 (Stephens et al., 1986) и L1 (Pikett, 1987).

В настоящее время описано 19 сероваров *C. trachomatis*, определенных по серологическому ответу на белок внешней мембраны (*OmpA*). Большинство из них (серовары D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J, K) ассоциированы с урогенитальной хламидийной инфекцией; остальные вызывают трахому (A, B, Ba, C) и венерическую лимфогранулему (L1—L3). Таким образом, серовары *C. trachomatis*, выделенные на основании иммунологических различий MOMP, ассоциированы с фенотипом заболевания. Серовары условно, с учетом особенностей генома, объединяют в три серокласса:

- серокласс B, включающий в себя серовары B, Ba, D, Da, E, L2 и L2a;
- серокласс C класс, объединяющий серовары A, C, H, I, Ia, J, Ja, K, L1 и L3;
- промежуточный серокласс, представленный сероварами F и G.

При этом строгая корреляция сероклассов с фенотипом заболевания, которое может вызвать *C. trachomatis*, отсутствует. Так, например, серовары, вызывающие трахому, входят в состав как серокласса B, так и серокласса C [17].

Первые исследования сероваров хламидии давали оптимистические результаты, ученые выявляли корреляцию между различным клиническим течением хла-

мидиоза и определенным сероваром. С увеличением числа таких исследований увеличилось количество противоречивых результатов, что привело к заключению исследователей об отсутствии прямой зависимости между сероварами и особенностями клинического течения урогенитальной хламидийной инфекции [18]. В то же время для ограниченного числа сероваров *C. trachomatis* (D, F, G, Ga, Ia) были отмечены некоторые особенности клинического течения хламидийной инфекции. Например, данные большинства исследователей совпадают в том, что серовар F *C. trachomatis* чаще ассоциирован с воспалительными заболеваниями органов малого таза и, возможно, малосимптомным или асимптомным течением заболевания, что приводит к развитию этого осложнения урогенитального хламидиоза [19—22].

По сравнению с геномом в целом ген *ompA* *C. trachomatis* подвергся стремительным изменениям [23]. В то же время рекомбинация, происходящая в горячих точках локуса *ompA*, до сих пор не внесла очевидных биологических различий между серотипами *C. trachomatis*. Предполагается, что степень вирулентности *C. trachomatis* не зависит от серовара, определенного на основании вариабельности МOMP, так как варианты этого белка не ведут к изменениям биологических свойств хламидии, которые могли бы влиять на патогенетический потенциал микроорганизма. В связи с тем что вариабельные участки белка, как правило, представлены на поверхности элементарных телец, появилась гипотеза, что изменению уровня вариабельности может способствовать иммунный ответ макроорганизма [24].

При генотипировании штаммов *C. trachomatis*, полученных от пациентов с урогенитальным хламидиозом, учеными в первую очередь осуществляется поиск региональных особенностей серотипов возбудителя. При этом до настоящего времени большинством исследователей не было выявлено выраженного преобладания того или иного серотипа в зависимости от региона, распределение по всему миру примерно одинаково, и преобладающими сероварами являются серовары E, G и F [25—27]. Остаются неясными причины преобладания сероваров E и G. Если иммунный ответ влияет на вариабельность белка МOMP, то *C. trachomatis*, относящаяся к наиболее распространенному серовару E, должна проявлять выраженную вариабельность строения белка внутри серовара, а этого не происходит. Исследователи предполагают, что возможная причина преобладания сероваров E и G связана с их низкой иммунологической активностью [28].

Ряд исследований показывает, что внутри каждого серовара может проявляться различная степень вариабельности, то есть некоторые серовары консервативны, а другие, напротив, проявляют значительную вариабельность [29, 30].

Таким образом, на основании принятой классификации *C. trachomatis* в зависимости от антигенных различий МOMP выделены серовары, которые позволяют проводить эпидемиологические исследования, различать возбудителей трахомы и инвазивной и неинвазивной хламидийной инфекции, предположить некоторые особенности тканевого тропизма инфекции и некоторые вариации течения хламидийной инфекции. Тем не менее прогнозировать течение урогенитальной хламидийной инфекции на основании определения серовара *C. trachomatis* на сегодняшний день не представляется возможным.

В последние годы внимание ученых сконцентрировано на изучении особенностей тканевого тропизма хламидии в зависимости от серовара [31, 32].

У всех представителей семейства Chlamydiaeae обнаружены гены, кодирующие группу белков наружной мембраны — Pmp (polymorphic membrane proteins), полиморфные белки наружной мембраны. Функция этих белков до конца не ясна, однако считается, что они схожи с семейством белков автотранспортеров простой системы секреции V типа грам-отрицательных бактерий.

Pmp белки содержат ключевые, структурные и функциональные домены, общие с белками группы автотранспортеров [33], содержат N-терминальный лидерный пептид для секреции в периплазму [34], passenger домен и C-конец, образующий пору в мембране. В некоторых случаях они расщепляются и секретируются, тогда как другие не расщепляются и остаются закрепленными в мембране и связаны с поверхностью бактериальной клетки [35, 36]. По аналогии с протеазами хламидийные Pmp могут закрепляться на поверхности элементарных телец (Pmp D, E, G, H) и вызывать противовоспалительный ответ организма.

У *C. trachomatis* имеется 9 генов, кодирующих белки Pmp, которые, как считается, могут участвовать в процессе проникновения *C. trachomatis* в клетку: PmpA (CT412), PmpB (CT413), PmpC (CT414), PmpD (CT812), PmpE (CT869), PmpF (CT870), PmpG (CT871), PmpH (CT872), PmpI (CT874). Все эти гены экспрессируются (Lindquist E., Stephens R., 1998) [37] и составляют до 14% всего генетического материала хламидии [38]. Считается, что, являясь аналогами автотранспортеров, эти белки могут влиять на вирулентность хламидии. Показано, что Pmps B, D, H проявляют высокую иммуногенетическую активность и могут стимулировать провоспалительный цитокиновый выброс [34]. Гены, кодирующие эти белки, могут быть как в значительной степени консервативными (PmpA и PmpD), так и вариабельными в зависимости от штамма (pmpE, pmpF, pmpH, pmpI) [40]. Имеются сообщения, что полиморфизм в этих генах может менять патогенетические свойства хламидии и приводить к различному тканевому тропизму [40, 41]. Пока преждевременно

говорить об использовании полиморфизма этих генов для прямого предопределения фенотипа заболевания, но очевидно, что группа генов, кодирующих рmp белки, может влиять на вирулентность *C. trachomatis*.

Постепенная расшифровка генома хламидии позволила открыть не только целое семейство полиморфных мембранных белков, но и полный набор генов белков аппарата секреции III типа, обнаружить гены цитотоксических белков, гомологичные цитотоксинам *Clostridium difficile* и др. Система секреции III типа (TTSS — Type III secretion system), или III транспортная система, представляет собой особую структуру — инъектисому, или молекулярный «наношприц», состоящий из 20—25 белков, — систему шаперонов; она состоит из высококонсервативных детерминант системы секреции, распределенных по нескольким участкам хромосомы. У большинства бактерий система секреции III типа играет одну из ключевых ролей в вирулентности. Несмотря на то что структуры генов, кодирующих эту систему, таковы, что требуются дополнительные активаторы, было идентифицировано несколько белков, структурных компонентов, шаперонов и эффекторов, составляющих эту систему. Считается, что эти белки играют важную роль во внутриклеточной деятельности хламидии [42—47].

К группе эффекторов системы секреции III типа относятся поверхностные белки — Inc-белки (Inclusion Membrane Proteins), локализованные на мембране хламидийных включений. Данные белки значительно отличаются между собой по первичной структуре, однако для всех Inc-белков характерно наличие гидрофобного домена, который, возможно, определяет их локализацию в мембране включения [48]. Гидрофильный домен IncA-белка располагается на поверхности мембраны включения и фосфорилируется киназами клетки-хозяина [49]. Большинство Inc-белков обнаруживается в ранней фазе инфекции, их гены экспрессируются в течение первых двух часов после заражения.

К эффекторам хламидий относятся белки семейства мембран-ассоциированных белков Inc, TARP-белок, компоненты аппарата транспортной системы Sop и некоторые другие, в том числе функционально не охарактеризованные белки (CT132 и др.).

Одним из основных эффекторов является белок IncA (CT119). Являясь медиатором проникновения хламидии в клетку, он участвует в слиянии эндосом, и ему отведена функция олигомеризации. Этот белок участвует также в формировании длинных выростов мембраны включений *C. trachomatis* при образовании вторичных включений.

Мутации в гене IncA ассоциированы со снижением вирулентности хламидии: исследователи полагают, что мутация в этом гене, кодирующем эффекторный белок системы, может приводить к изменению тяжести течения заболевания [50, 51]. Были обнаружены

изоляты *C. trachomatis*, мутантные по IncA; оказалось, что они менее вирулентны [21, 50]. Ключевая роль Inc-белков в жизненном цикле развития хламидий и взаимодействии с эукариотической клеткой привлекает внимание исследователей, изучающих факторы, способные предопределить характер клинического течения хламидийной инфекции у человека.

Как предполагают, к одному из Inc-белков относится белок, кодируемый геном CT135 [52]. Считают, что ген CT135 кодирует специфический белок, характерный для рода *Chlamydiaceae*. Строение двух соседних генов CT134 и CT135, их расположение в геноме позволяет ученым-генетикам предполагать, что они могут кодировать белки, являющиеся факторами вирулентности *C. trachomatis* и влиять на течение заболевания. В эксперименте на мышах показано, что мутация в гене CT135 может влиять на характер течения инфекции и приводить к развитию хронического воспалительного процесса и сальпингита [53]. Полиморфизм этого гена был выявлен в результате секвенирования, в основном серовара D. Секвенирование других сероваров, за исключением сероваров K, L1, L2 и L3, также позволило выявлять полиморфизм в гене CT135. Тем не менее авторы подчеркивают, что мутации могут быть связаны и с негативным влиянием культур клеток, в которых культивировались хламидии.

На сегодняшний день выдвигается несколько предположений о механизмах влияния гена CT135 на патологический процесс, вызванный *C. trachomatis*. Возможно, ген кодирует белок, который непосредственно является фактором вирулентности хламидии, или при определенном полиморфизме белок оказывается, напротив, фактором антивирулентности. Этому несколько противоречат редкие случаи обнаружения мутаций в гене CT135 в клинических штаммах *C. trachomatis*. Рассматривается версия, что CT135 является регуляторным геном, который стимулирует экспрессию каскада генов в ответ на внешнее воздействие, влияя на вирулентность хламидии [53]. Получены данные, что экспрессия генов CT135 и CT134 повышается при культивировании хламидий в эпителиальных клетках, полученных от женщин, получавших лечение препаратами, содержащими ИФН-гамма, то есть возможно, экспрессия этих генов иммунологически зависима [54, 55].

Очевидна необходимость проведения серий исследований штаммов *C. trachomatis*, полученных из клинического материала пациентов с различным течением хламидийной инфекции.

Предполагается, что ключевым белковым фактором, инициирующим перестройку актинового цитоскелета при проникновении *C. trachomatis* в клетку, является ассоциированный с элементарными тельцами белок TARP (Translocated Actin Recruiting Phosphoprotein, CT456). Белок TARP вызывает поли-

меризацию актина в месте инфицирования. Он является одним из потенциальных эффекторов системы секреции III типа у хламидий и вовлечен в процесс инвазии хламидии в клетку хозяина. TARP был обнаружен у штаммов *C. trachomatis* всех серотипов. В белке TARP различают 3 функциональных района, состоящих из N-терминального конца, богатого тирозиновыми повторами, пролин-богатого домена и C-концевых актин-связывающих доменов.

Ген *tarP* кодирует один из трех хламидийных белков, секретрируемых в цитоплазму клетки-хозяина в процессе развития инфекционного процесса. В работе I. Eгiса и соавт. (2010) изучалась корреляция последовательности гена *tarP* *C. trachomatis* с характером течения заболевания и описаны результаты филогенетического анализа изолятов *C. trachomatis*, вызывающих урогенитальный хламидиоз, трахому и хламидийную лимфогранулему [56]. В результате секвенирования гена *tarP* было показано, что у разных штаммов *C. trachomatis* встречается разное количество тирозин-богатых повторов и разное количество актин-связывающих доменов. Например, TARP LGV-изолятов содержит наибольшее количество тирозин-богатых повторов и наименьшее число актин-связывающих доменов в отличие от TARP, полученных от больных трахомой, в которых содержится не более 4 актин-связывающих доменов и наименьшее количество тирозин-богатых повторов. В результате филогенетического анализа гена *tarP* изоляты *C. trachomatis* разделились на кластеры, в которых они объединены в зависимости от вызываемой ими патологии. Удалось установить корреляцию между генотипом *tarP* *C. trachomatis* и вызываемым ими заболеванием. Внутри каждого кластера, в том числе и в кластере *C. trachomatis*, вызывающем урогенитальную хламидийную инфекцию, наблюдалось разнообразие последовательностей *tarP*, однако изучение корреляции с тяжестью заболевания не проводилось. Авторы считают, что белок TARP *C. trachomatis* является важным фактором, помогающим обнаружить корреляцию между генотипом и типом течения заболевания, и может сыграть существенную роль в эпидемиологических исследованиях. Кроме того, TARP является хорошим кандидатом для изучения механизмов тканевого тропизма *C. trachomatis*.

Ряд иммунологических исследований посвящен хламидийным белкам ответа на стресс (белки GroEL, GroES) и их корреляции с тяжестью течения заболевания [57, 58]. Хламидийный GroEL передает сигнал через Toll-подобные рецепторы [59] и является при урогенитальном хламидиозе потенциальным медиатором воспаления. Белок GroE может быть своего рода маркером заболевания, но его идентификация не дает возможности определить конкретный штамм *C. trachomatis*. Однако хламидийный оперон GroE

(GroES, GroEL) очень консервативен как внутри, так и между видами хламидий, что делает изменчивость кодирующих его генов маловероятной.

Хламидия содержит три варианта гена, кодирующего белок GroEL [7]. Нуклеотидные последовательности для каждой из трех версий в значительной степени различаются, и, как следствие, кодируемые белки обладают разными свойствами, что выражается в различных свойствах штаммов бактерий (неопубликованные данные). Изучение различий в экспрессии или разнообразии GroEL 2 и 3 среди штаммов *C. trachomatis* может быть использовано для исследования особенностей течения и тяжести заболевания при инфицировании различными изолятами *C. trachomatis*.

Одно из ключевых мест в аспекте знаний о механизмах вирулентности *C. trachomatis* занимает изучение свойств хламидийных белков теплового шока (сHsp). Это в значительной степени консервативные внутриклеточные белки, синтезируемые как прокариотами, так эукариотами; их аминокислотный состав не изменился в ходе эволюции. Белки теплового шока делятся на несколько подсемейств в зависимости от их молекулярного веса. В ответ на отрицательное воздействие (физическое или химическое) выработка белков теплового шока увеличивается. Хламидийный белок теплового шока (сHSP60) вызывает каскад иммунопатологических реакций, которые могут приводить к хроническому воспалительному процессу. Повторное инфицирование хламидией или длительный вялотекущий воспалительный процесс может приводить к выработке белков теплового шока у человека. В связи с тем что эти белки имеют в значительной степени консервативное строение, развивается аутоиммунная реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Хламидийный белок теплового шока сHSP60 кодируется тремя генами Ct110, Ct604, Ct755. Исследования показали, что эти гены экспрессируются независимо друг от друга и могут проявлять разную активность в зависимости от активности воспалительного процесса при хламидийной инфекции [60]. Несмотря на это изучение особенностей механизмов иммунного ответа, запускаемого посредством хламидийных белков теплового шока, будет неадекватным без изучения иммунной системы человека. Полноценное изучение роли белков теплового шока возможно лишь при одновременном исследовании особенностей иммунного ответа человека.

Исследователей, занимающихся поиском факторов вирулентности *C. trachomatis*, привлекают также гены *hctA* и *hctB*, кодирующие гистонподобные белки Hc1 и Hc2, которые влияют на формирование хроматина и вырабатываются в период преобразования ретикулярных телец хламидий в эпителиальные [61]. Ген *hctB* проявляет высокий полиморфизм. Считается, что секвенирование гена *hctB* может стать одним из на-

правлений для генотипирования *C. trachomatis* и разработки их дальнейшей классификации [62].

Изучение генома хламидии приводит к постоянному пополнению информации об особенностях, потенциально предопределяющих характер течения инфекции, регулируемых генетическими факторами. Например, появились данные о том, что в развитии такого осложнения урогенитальной хламидийной инфекции, как бесплодие, белки СТ443 и СТ381 играют более важную роль, чем белки теплового шока [63]. Определение факторов, влияющих на тканевой тропизм хламидии, как предполагают ученые, может дать дополнительную информацию для прогнозирования течения хламидийной инфекции в зависимости от штамма *C. trachomatis*. Уже известно, что некоторые участки генома хламидии отвечают за тканевой тропизм. При этом расположение ответственных участков генома может отличаться в зависимости от серовара *C. trachomatis* [6]. Так, роль в предопределении тканевого тропизма *C. trachomatis* приписывают генам СТ144, СТ154, СТ326 для серовара G, а для остальных сероваров — генам СТ869, СТ870 [64].

Таким образом, новые технологии, позволяющие детально изучать геном микроорганизмов и экспрессию белков, дают перспективы в формировании понимания сложного механизма вирулентности *C. trachomatis*. Сегодня в ходе изучения факторов вирулентности, кодирующих их генов и поиске значимых полиморфизмов больше вопросов, чем ответов. Большой объем новой информации часто дает противоречивые данные. В связи с этим требуются новые исследования, направленные на поиск полиморфизма генов, кодирующих ключевые белки хламидий, выделенных из биологического материала пациентов с различным течением урогенитальной хламидийной инфекции. Противоречивость получаемых данных диктует необходимость проведения исследований на обширном и разнообразном клиническом материале. Это позволит адекватно сопоставить клинические данные с данными генетических характеристик хламидий и, возможно, выявить пути прогнозирования течения заболевания в зависимости от особенностей штаммов *C. trachomatis*. ■

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2010. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2011.
- Fenton K.A., Mecer C.H., Johnson A.M. et al. Reported sexually transmitted disease clinic attendance and sexually transmitted infections in Britain: prevalence, risk factors, and proportionate population burden. *J Infect Dis* 2005; 191, S 127—138.
- Wren BW. Microbial genome analysis: insights into virulence, host adaptation and evolution. *Nat Rev Genet* 2000 Oct;1(1):30—9.
- Schachter J. Chlamydia: Intracellular biology, pathogenesis and immunity, American Society of Microbiology Press, Washington D.C. 1999.
- Millman K, Black CM, Johnson RE et al. Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States. *J Bacteriol* 2004; 186:2457—2465.
- Stephens RS, Kalman S, Lammel C et al. Genomic sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis. *Science* 1998;282:754—759.
- Comanducci M., Ricci S., Cevenini R. et al. Diversity of the Chlamydia trachomatis common plasmid in biovars with different pathogenicity. *Plasmid* 1990; 23 :149—154.
- Thomas N.S., Lusher M., Storey C.C. et al. Plasmid diversity in Chlamydia. *Microbiology* 1996 Jun; 143 (Pt6), 1847—1854.
- Carlson JH, Whitmore WM, Crane DD et al. The Chlamydia trachomatis plasmid is a transcriptional regulator of chromosomal genes and a virulence factor. *Infect Immun* 2008; 76: 2273—2283.
- Comanducci M, Cevenini R, Moroni A et al. Expression of a plasmid gene of Chlamydia trachomatis encoding a novel 28 kDa antigen. *J Gen Microbiol* 1993;139:1083—1092.
- O'Connell CM, Ingalls RR, Andrews CW Jr et al. Plasmid-deficient Chlamydia muridarum fail to induce immune pathology and protect against oviduct disease. *J Immunol* 2007;179: 4027—4034.
- Peterson EM, Markoff BA, Schachter J et al. The 7.5 kb plasmid present in Chlamydia trachomatis is not essential for the growth of this microorganism. *Plasmid* 1990;23:144—148.
- Stothard DR, Williams JA, Van Der Pol B et al. Identification of a Chlamydia trachomatis serovar E urogenital isolate which lacks the cryptic plasmid. *Infect Immun* 1998;66:6010—6013.
- Hatch T.P., Vance D.W., Al-Hossaini Y. Identification of a major envelope protein in Chlamydia spp. 1981. *J Bacteriol*, 146, 426-429.
- Salari S.H. and Ward M.E. Polypeptide composition of Chlamydia trachomatis. *J Gen Microbiol* 1981; 123: 197—207.
- Caldwell H.D., Kromhout J., Schachter J. Purification and partial characterization of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 1981; 31: 1161—1176.
- Dean D., Bruno W.J., Wan R. et al. Predicting phenotype and emerging strains among Chlamydia trachomatis infections. *J of Bacteriology* 2004; 186 (13): 4295—11.
- Jalal H, Verlander NQ, Kumar N et al. Genital chlamydial infection: association between clinical features, organism genotype and load. *J Med Microbiol* 2011 Jul;60(Pt 7):881—8.
- Brunelle GW, Sensabough GF. The ompA gene in Chlamydia trachomatis differs in phylogeny and rate of evolution from other regions of the genome. *Infect Immun* 2006;74:578—585.
- Millman K., Black C.M., Johnson R.E., et al. Population-based genetic and evolutionary analysis of Chlamydia trachomatis urogenital strain variation in the United States. *J Bacteriol* 2004; 2457—9.
- Geister W.M., Suchland R.J., Whittington W.L. et al. The relationship of serovar to clinical manifestations of urogenital Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30(2):160—5.
- Morré S.A., Rozendaal L., Van Valkengoed I.G. et al. Urogenital Chlamydia trachomatis serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: an association with clinical manifestations? *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2292—6.
- Dean D., Oudens E., Bolan G., Padian N., Schachter J. Major outer membrane protein variants of Chlamydia trachomatis are associated with severe upper genital tract infections and histopathology in San Francisco. *J Infect Dis* 1995; 172(4):1013—22.

24. Byrne G. I. Chlamydia trachomatis strains and virulence: rethinking links to infection prevalence and disease severity. *J Infect Dis* 2010; June 15; 201(Suppl 2): S126—S133.
25. Gomes JP, Bruno WJ, Nunes A et al. Evolution of Chlamydia trachomatis diversity occurs by widespread interstrain recombination involving hotspots. *Genome Res* 2008;17:50—60.
26. Stothard D.R. Use of a reverse dot blot procedure to identify the presence of multiple serovars in Chlamydia trachomatis urogenital infection. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2655—2659.
27. Spaaragen J., Verhaest I., Mooi J.S. et al. Analysis of Chlamydia trachomatis. Serovar distribution changes in the Netherlands (1986—2002). *Sex Transm Infect* 2005; 80: 151—152.
28. Lister N.A., Faight C.K. C. trachomatis serovars causing urogenital infections in women in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2546—2547.
29. Jurstrand M., Falk L., Fredlund H., Lindberg M., Olcén P., Andersson S., Persson K., Albert J., and Bäckman A. Characterization of Chlamydia trachomatis omp1 Genotypes among Sexually Transmitted Disease Patients in Sweden. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (11): 3915—3919.
30. Mossman D., Beagley K.W., Landay A.L. et al. Genotyping of Urogenital Chlamydia trachomatis in Regional New South Wales, Australia. *Sex Trans Dis* 2008; 35 (6): 614—4.
31. Lister N.A, Tabrizi SN, Fairley CK et al. Variability of the Chlamydia trachomatis omp1 gene detected in samples from men tested in male-only saunas in Melbourne, Australia. *J of Clin Microbiol* 2004; 2596—2601.
32. Geisler W.M., Whittington W.L., Suchland R.J. et al. Epidemiology of anorectal chlamydial and gonococcal infections among men having sex with men in Seattle: utilizing serovar and auxotype strain typing. *Sex Transm Dis* 2002 Apr; 29(4):189—95
33. Swanson K.A., Taylor L.D., Frank S.D. et al. Chlamydia trachomatis polymorphic membrane protein D is an oligomeric autotransporter with a higher-order structure. *Infect Immun* 2009;77:508—516.
34. Tan C., Spitznagel J.K., Shou H-Z., Hsia R-C. et al. The polymorphic membrane protein gene family of the chlamydiaceae Chlamydia Genomics and Pathogenesis. Bavoil, PM.; Wyrick, PB., editors. Horizon Bioscience; Norfolk, UK: 2006; 195—218.
35. Henderson I.R., Navarro-Garcia F., Nataro J.P. The great escape: Structure and function of autotransporter proteins. *Trends Microbiol* 1998;6:370—378.
36. Henderson I.R., Nataro J.P. Virulence functions of autotransporter proteins. *Infect Immun* 2001;69:1231—1243.
37. Stephens R.S., Kalman S., Lammel C. et al. Genomic sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis. *Science* 1998; 282:754—759.
38. Rockey DD, Lenart J, Stephens RS. Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immun* 2000;68:5473—5479.
39. Swanson KA, Taylor LD, Frank SD, Sturdevant GL, Fischer ER, Carlson JH, Whitmore WM, Caldwell HD. Chlamydia trachomatis polymorphic membrane protein D is an oligomeric autotransporter with a higher-order structure. *Infect Immun* 2009;77:508—516.
40. Stothard D.R., Toth G.A., Batteiger B.E. Polymorphic membrane protein H has evolved in parallel with the three disease-causing groups of Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 2003;71:1200—1208
41. Gomes JP, Nunes A, Bruno WJ, Borrego MJ, Florindo C, Dean D. Polymorphisms in the nine polymorphic membrane proteins of Chlamydia trachomatis across all serovars: evidence for serovar Da recombination and correlation with tissue tropism. *J Bacteriol.* 2006;188:275—286
42. Cornelis GR, Van Gijsegem F. Assembly and function of type III secretion systems. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:735—774.
43. Subtil A, Blocker A, Dautry-Varsat A. Type III secretion system in Chlamydia species: identified members and candidates. *Microbes and Infect* 2000;2:367—369.
44. Hefty S.P., Stephens R.S. Chlamydial type III secretion system is encoded on ten operons preceded by sigma 70-like promoter elements. *J Bacteriol* 2007;189:198—206.
45. Fields K.A., Hackstadt T. Evidence for the secretion of Chlamydia trachomatis CopN by a type III secretion mechanism. *Mol Microbiol* 2000;38:1048—1060.
46. Betts H.J., Twigg L.E., Sal M.S. et al. Bioinformatic and biochemical evidence for the identification of the type III secretion system needle protein of Chlamydia trachomatis. *J Bacteriol* 2008;190:1680—1690.
47. Fields K.A., Fisher E.R., Mead D.J. et al. Analysis of putative Chlamydia trachomatis chaperones Scc2 and Scc3 and their use in the identification of type III secretion substrates. *J Bacteriol* 2005;187:6466—6478.
48. Bannantine J.P., Griffiths R.S., Viratyosin W. et al. A secondary structure motif predictive of protein localization to the chlamydial inclusion membrane. *Cell Microbiol* 2000;2: 35—47.
49. Rockey D.D., Lenart J., Stephens R.S. Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immun* 2000;68:5473—5479.
50. Suchland R.J., Rockey D.D., Bannantine J.P. et al. Isolates of Chlamydia trachomatis that occupy nonfusogenic inclusions lack IncA, a protein localized to the inclusion membrane. *Infect Immun* 2000; 68: 360—367.
51. Geisler W.M., Suchland R.J., Rockey D.D. et al. Epidemiology and clinical manifestations of unique Chlamydia trachomatis isolates that occupy nonfusogenic inclusions. *J Infect Dis* 2001;184:879—884.
52. Карягина А.С., Алексеевский А.В., Спирин С.А. и др. Эффекторные белки хламидий. *Мол биол* 2009; 6: 963—983.
53. Sturdevant G. L., Kari L., Gardner D.J. et al. Frameshift Mutations in a Single Novel Virulence Factor Alter the In Vivo Pathogenicity of Chlamydia trachomatis for the Female Murine Genital Tract *Infect Immun.* 2010 September; 78(9): 3660—3668.
54. Al-Zeer, M. A., Al-Younes H. M., Braun H. P. et al. IFN-gamma inducible Irga6 mediates host resistance against Chlamydia trachomatis via autophagy. *PLoS One* 2009; 4:e4588.
55. Belland, R. J., Nelson D. E., Virok D. et al. Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15971—15976.
56. Lutter E.I., Bonner C., Holland M.J. et al. Phylogenetic Analysis of Chlamydia trachomatis Tarp and Correlation with Clinical Phenotype. *Infect Immun* 2010 Sept; 78: 9: 3678—3688.
57. LaVerda D., Albanese L.N., Ruther P.E. et al. Seroreactivity to Chlamydia trachomatis HSP10 correlates with disease severity in women. *Infect Immun* 2000; 68: 303—309.
58. Kinnunen A., Molander P., Morrison R. et al. Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil Steril* 2002;77:162—172.
59. Kol A., Lichtman A.H., Finberg R.W. et al. Heat shock protein (HSP)60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol* 2000;164:13—17.
60. Gérard H.C., Whittum-Hudson J.A., Schumacher H.R. et al. Differential expression of three Chlamydia trachomatis hsp60-encoding genes in active vs. persistent infections. *Microb Pathog* 2004 Jan;36:1:35—9.
61. Belland RJ, Zhong G, Crane DD, Sturdevant D, Sharma J, Beatty WL, Caldwell HD: Genomic transcriptional profiling of the developmental cycle of Chlamydia trachomatis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100:14:8478—8483.
62. Klint M., Tholleson M., Bongcam-Rudloff E. et al. Mosaic structure of intragenic repetitive elements in histone H1-like protein Hc2 varies within serovars of Chlamydia trachomatis. *BMC Microbiology* 2010; 10:81.
63. Rodgers A.K., Budrys N.M., Gong S. et al. Genome-wide identification of Chlamydia trachomatis antigens associated with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 2011 Sep;96(3):715—21.
64. Jeffrey B.M., Suchland R.J., Quinn K.L. et al. Genome sequencing of recent clinical Chlamydia trachomatis strains identifies loci associated with tissue tropism and regions of apparent recombination. *Infect Immun* 2010 Jun;78(6):2544—53.

Толл-подобные рецепторы — возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза

О.Р. Катунина, А.В. Резайкина

TLR — possible molecular target for biologic psoriasis therapy

O.R. KATUNINA, A.V. REZAYKINA

об авторах: ►

О.Р. Катунина — к.м.н., доц., зав. лабораторией патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

А.В. Резайкина — д.м.н., проф., в.н.с. отделения клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Цель: изучение экспрессии толл-подобных рецепторов 2, 4, 9-го типов в пораженной коже больных псориазом с оценкой морфометрических параметров.

Материал и методы. У 15 больных псориазом (7 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 19 до 68 лет и у 10 здоровых испытуемых контрольной группы проведены иммуногистохимические исследования кожи.

Результаты. Установлено повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в коже больных псориазом.

Выводы. Этот факт существенно расширяет представления о патогенезе псориаза и определяют новый вектор исследований, направленных на поиск этиологического фактора и оптимизацию существующих методов системной терапии псориаза.

Ключевые слова: **псориаз, иммуногистохимическое исследование, TLR2, TLR4.**

Target: studies of 2, 4, 9 types of TLR in the affected skin of patients with psoriasis with evaluation of morphometric indices.

Material and methods. Immunohistochemical skin research at 15 patients, suffering from psoriasis (12 women and 18 men) in the age of 19—68 y.o. and at 10 healthy trial subjects.

Results. The increased expression of TLR2 и TLR4 was revealed in the skin patients, suffering from psoriasis.

Opinions. This fact enlarges considerably psoriasis pathogenesis perceptions and determines the new vector of research, forwarded to the search of the ethologic factor, as well as the optimization of existing methods of the systemic psoriasis therapy.

Key words: **psoriasis, immunohistochemical research, TLR2, TLR4.**

■ Работа выполнена в рамках гранта «Выявление новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии иммунозависимых заболеваний кожи» (Государственный контракт от 12 июля 2011 г. № 16.512.11.2247), ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2013 годы».

Псориаз — эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакторного генеза, характеризующийся гипер-

пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и выраженной воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [1].

В настоящее время общепризнанным положением является то, что возникновение воспаления в коже у больных псориазом начинается с активации клеток кожи. Роль активированных клеток кожи заключается не только в инициации «доиммунного» воспалитель-

ного процесса в ответ на проникновение неизвестного антигена, но и в привлечении клеток иммунной системы. Иммунная система вовлекается в развитие воспалительного процесса намного позже (через 2—3 недели), после внедрения через кожу неизвестного патогена. За это время патогены (микроорганизмы, вирусы и т. д.) не «путешествуют» свободно по организму, так как их распознают как «чужое» структуры кератиноцитов [2]. В середине 90-х годов XX века С. Janeway определил это «чужое» как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen associated molecular patterns (PAMPs)), отсутствующие у многоклеточных организмов [4].

Распознавание PAMPs осуществляется с помощью так называемых толл-подобных рецепторов (toll-like receptors (TLRs)) [5], присутствующих на поверхности кератиноцитов. Кроме кератиноцитов полным спектром TLRs обладают такие клетки дермы, как макрофаги. Стимуляция TLRs способствует образованию временной сигнальной многокомпонентной структуры, побуждающей геном клетки к выработке цитокинов, молекул адгезии и костимулирующих молекул, регулирующих активацию адаптивного иммунитета [3, 4].

В том случае когда активированные клетки кожи не могут самостоятельно уничтожить патоген и обеспечить прерывание «доиммунного» воспаления, в процесс включаются клетки иммунной системы. Дендритные антигенпрезентирующие клетки (АПК) связывают антиген, обрабатывают его, подготавливая к презентации Т-клеткам, и доставляют в регионарный лимфатический узел [6]. Одной из разновидностей АПК являются белые отростчатые эпидермоциты, или клетки Лангерганса, относящиеся к типу незрелых дендритных клеток (immaturation dendritic cells).

Таким образом, исследование экспрессии TLRs клетками кожи имеет важное значение для углубленного понимания механизма развития иммунного воспаления в коже у больных псориазом.

Целью работы явилось изучение экспрессии толл-подобных рецепторов 2, 4, 9 (TLR2, TLR4, TLR9) в пораженной коже больных псориазом с оценкой морфометрических параметров.

Материал и методы

У 15 больных псориазом (7 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 19 до 68 лет проведены иммуногистохимические исследования кожи. У больных наблюдался псориаз среднетяжелой и тяжелой степени (индекс PASI >10) с короткими периодами ремиссии, отмечались неудовлетворительные результаты от проводимой ранее терапии.

Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев, не имеющих клинических признаков заболеваний кожи.

Биоптаты брали из центра очагов поражения под местной анестезией 2% раствором лидокаина, подвергали стандартной гистологической обработке, пропитывали парафином, заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 5 мкм, растягивали их на предметных стеклах. Для иммуногистохимических исследований использовали предметные стекла с полилизинным покрытием Vision bio-systems plus slides (Великобритания).

Изучение количества и распределения в структурах кожи толл-подобных рецепторов 2, 4 и 9-го классов (TLR2, TLR4 и TLR9) проводили непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом. Использовали кроличьи поликлональные антитела против TLR2, TLR4, TLR9 человека производства фирмы Abbotec (США). Визуализация реакции осуществлялась DAB-хромогеном. Постановку иммуногистохимической реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым антителам. Полученные гистологические и иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия).

Морфометрический анализ проводили с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. Для этого в каждом срезе цифровой фотокамерой с высоким разрешением Leica DFC320 (Германия) фотографировали по 5 полей зрения в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм в дерме площадью 0,15 мм², в которых определяли экспрессию толл-подобных рецепторов измерением площади эпидермиса и сосудов дермы с положительной реакцией клеток в квадратных микрометрах (мкм²). Содержание толл-подобных рецепторов на стенках сосудов выражали в процентах по отношению к общей площади поля зрения.

Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ STATISTICA 8. Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро—Уилкса. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан, в скобках приведены границы интерквартильных отрезков (в формате Me [Q1÷Q3]). При сравнении показателей до и после лечения внутри группы (анализ признака в динамике) использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У больных псориазом в очагах поражения выявлено достоверное увеличение площади экспрессии TLR2 и TLR4 до 990,2 мкм² (817,7÷1099,2) и 968,5 мкм² (750,5÷1093,6) соответственно. В дерме площадь сосудов с положительной экспрессией TLR2 и TLR4 была повышена до 7,1% (5,3÷9,1) и 8,2% (5,7÷10,4) соответ-

ственно. Кроме того, экспрессия TLR2 и TLR4 обнаружена на клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда воспалительных инфильтратов, на эпителиоцитах потовых желез и наружного корневого влагалища волосяных фолликулов.

В биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц, площадь экспрессии TLR2 в эпидермисе составила 213,2 мкм² (191,3÷223,0), TLR 4 — 217,3 мкм² (191,5÷22,9). В дерме у здоровых лиц экспрессия TLR2 и TLR4 отмечалась на эндотелии кровеносных сосудов, клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда, располагающихся вокруг сосудов сосочкового слоя дермы, на эпителиоцитах потовых желез и наружного корневого влагалища волосяных фолликулов. Площадь сосудов с положительной экспрессией TLR2 и TLR4 у здоровых лиц составила 2,5% (1,9÷3,3) и 2,3% (1,9÷2,4) соответственно.

Реакция с моноклональными антителами к TLR9 была отрицательной в эпидермисе и дерме как у больных псориазом, так и у здоровых лиц.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено статистически значимое повышение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета — толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в коже больных псориазом. У здоровых лиц TLR2 и TLR4 присутствуют в эпидермисе и дерме, формируя сеть, выполняющую роль фильтра, контролирующего проникновение генетически чужеродных патогенов в организм. Следовательно, и защитные функции кожи, находящейся в непрерывном взаимодействии с внешней средой, и развитие иммунного воспаления при псориазе осуществляются одними и теми же струк-

турами врожденного иммунитета — толл-подобными рецепторами 2 и 4-го типов. Разница между этими процессами заключается в количестве, различном распределении в компартментах кожи и степени активации структур.

Функции толл-подобных рецепторов в эмбриогенезе и в стерильных условиях неизвестны. Существуют гипотезы, позволяющие полагать, что увеличение экспрессии TLR2 и TLR4 структурами кожи может быть связано с несколькими причинами: проникновением экзогенных патогенов, нарушением микробиоценоза кожи у больных, утратой толерантности к симбионтной флоре из-за изменения антигенной структуры комменсалов, из-за синтеза эндогенных лигандов, ассоциированных с повреждением тканей (в результате изменяется антигенная структура собственных клеток организма), возникновением мутаций, инактивирующих сами толл-подобные рецепторы, или сигнальные протеинкиназы, либо мутаций, приводящих рецепторы в постоянно активированное состояние. Возможно, исследование полиморфизма генов толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 у больных псориазом могло бы способствовать новому пониманию причин иммунных нарушений.

Результаты исследования по определению в коже больных количества толл-подобных рецепторов 2 и 4-го типов в перспективе могут быть использованы для научнообоснованной оптимизации существующих методов биологической терапии больных псориазом, так как толл-подобные рецепторы могут рассматриваться в качестве возможной молекулярной мишени при разработке биологических препаратов. ■

Литература

1. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология. М: ГЭОТАР-Медиа 2009;II.
2. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М: Медицина. 2010;111—164.
3. Ярилин А.А. Иммунные процессы в коже. Косметика и медицина. 2006; 1: 30—41.
4. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*— 2002; 20: 197—216.
5. Kopp E.B., Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 1: 13—28.
6. von Andrian U.H., Mackay C.B. T-cell function and migration: two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343: 1020—1034.
7. Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* 2010; 140: 805—820.

Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза

В.Р. Хайрутдинов

Role of CD11c-positive dendrite cells in the psoriasis pathogenesis

V.N. HAIRUTDINOV

об авторах:

В.Р. Хайрутдинов — асс. кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Иммунный ответ, развивающийся при обострении псориаза, начинается с концентрации в области формирующейся псориазической папулы активированных миелоидных дендритных клеток, являющихся основным источником фактора некроза опухолей- α .

Цель: изучение численности субпопуляций дендритных клеток в коже больных псориазом в разные периоды заболевания.

Материал и методы. Исследовали биоптаты кожи 43 больных вульгарным псориазом и 16 здоровых людей. Проведено иммуногистохимическое исследование кожи с использованием анти-CD11c, CD83 и CD3 антител.

Результаты. Количество CD11c+ и CD83+ дендритных клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период было в 11,2 и 7,8 раза больше, чем в коже здоровых лиц, и в 3,0 и 2,4 раза больше, чем у больных псориазом в ремиссию соответственно.

Выводы. В коже больных псориазом в период ремиссии на месте разрешившейся псориазической папулы количество CD83+, CD11c+ дендритных клеток и CD3+ лимфоцитов превышает их численность в здоровой коже, а соотношения этих клеток и их локализация в очагах поражения имеют различия с кожей здоровых людей.

Ключевые слова: **псориаз, дендритные клетки, CD11c, CD83.**

The immune response, developing with psoriasis relapse, starts from the concentration of activated myeloid dendrite cells, being the main source of the necrosis factor of α -tumor in the area of originating papula.

Target: studies of the number of sub-populations of dendrite cells in skin of patients, suffering from psoriasis in different periods of the disease.

Material and methods. Skin biopsy samples of 43 patients, suffering from psoriasis vulgaris and skin biopsy samples of 16 healthy people have been studied. The skin immunohistochemistry with use of anti-CD11c, CD83 and CD3 antibodies was performed.

Results. The number of CD11c+ and CD83+ dendrite cells in the skin of patients, suffering from psoriasis in the progressing period was 11,2 and 7,8 times more than in the skin of healthy individuals and 3,0 and 2,4 times more than at patients, suffering from psoriasis during remission accordingly.

Opinions. In the skin of patients, suffering from psoriasis, during remission at the place of the delivered psoriatic papule the number of CD83+, CD11c+ dendrite cells and CD3+ lymphocytes exceeds its number in the healthy skin, and the ratio of these cells and its localization in the lesion focuses differ from the skin of healthy people.

Key words: **psoriasis, dendrite cells, CD11c, CD83.**

■ Дендритные клетки (ДК) — гетерогенная популяция специализированных клеток, основной функцией которых является иницирование и регуляция иммунного ответа. Эти клетки имеют крупные размеры (15—20 мкм), овальную или полигональную формы, эксцентрически расположенное ядро и многочисленные отростки, значительно увеличивающие площадь

клеточной поверхности. У человека различают две субпопуляции ДК: плазмоцитоидные ДК лимфоидного происхождения и миелоидные ДК, имеющие миелоидный гемопозитический предшественник. Плазмацитоидные ДК обладают исключительной способностью к синтезу интерферона- α , а также секретируют интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-10, которые участвуют в диф-

ференцировке наивных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов в плазматические [1, 2]. Миелоидные ДК способны к захвату и презентации чужеродных антигенов Т-лимфоцитам, что инициирует пролиферацию Th0-клеток и приводит к их дифференцировке в Т-хелперы 1-го типа (Th1), 17-го типа (Th17) или Т-регуляторные клетки. Клетки Лангерганса считаются юными неактивными формами миелоидных ДК, которые находятся в тканях, выполняющих барьерную функцию (эпидермис, эпителий кишечника и бронхов). Эти клетки за счет контактов своими отростками с другими ДК образуют на пути возможного внедрения патогенов разветвленную сеть. Появление чужеродного антигена приводит к его поглощению клетками Лангерганса, последующей обработке (процессингу) и экспрессии антигенной детерминанты в комплексе с молекулами МНС II класса на поверхности этих клеток (антигенпрезентации). При этом происходит активация клеток Лангерганса, сопровождающаяся изменением фенотипа — утратой специфических маркеров CD207/Langerin, CD1a, появлением молекулы CD11c, продукцией ряда провоспалительных медиаторов и миграцией в регионарные лимфоидные органы, где происходит пролиферация и дифференцировка антигенспецифичных лимфоцитов, обеспечивающих иммунный ответ. Молекула CD11c является интегрином и экспрессируется в коже, преимущественно на дермальных миелоидных ДК [3]. Активированные CD11c-позитивные дендритные являются основным источником синтеза фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и индуцибельной синтетазы окиси азота (iNOS), в связи с чем получили название TNF- α /iNOS-продуцирующие ДК (Tir-DCs). В ряде исследований показано, что образование CD11c-позитивных ДК может происходить без дифференцировки в клетки Лангерганса. S. Chong и соавт. (2011) обнаружили, что взаимодействие CD8+ лимфоцитов с моноцитами периферической крови в присутствии активированных CD11c-позитивных ДК приводит к быстрой дифференцировке моноцитов в TNF- α /iNOS-продуцирующие ДК. Вновь образованные Tir-DCs экспрессировали высокий уровень TNF- α и iNOS и обладали способностью стимулировать пролиферацию Th0-лимфоцитов и инициировать Th1-клеточный иммунный ответ [11]. В другом исследовании было показано, что культивирование моноцитов крови в присутствии гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора и ИЛ-4 приводило к их дифференцировке в миелоидные ДК. Такая дифференцировка в ДК сопровождалась потерей специфического маркера моноцитов CD14 и утратой фагоцитирующих свойств, но приводила к появлению способности эффективного захвата и презентации антигенов, возможности синтеза TNF- α и iNOS [12]. Дальнейшее созревание ДК сопровождается экспрессией маркеров зрелости CD83 и DC-LAMP, снижением функции захвата антигена и повышением

иммуногенных свойств за счет увеличения количества костимулирующих молекул на их поверхности. Молекулу CD83 могут экспрессировать в псориазных бляшках до 63% CD11c-позитивных ДК [4—6].

Псориаз является моделью Т-клеточно-опосредованного аутоиммунного заболевания. Иммунный ответ, развивающийся при обострении псориаза, начинается с появления в области формирующейся псориазной папулы большого количества активированных CD11c-позитивных ДК [7, 8]. Эти клетки индуцируют воспаление в коже за счет продукции провоспалительных медиаторов — TNF- α , iNOS, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., а также обеспечивают развитие Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа, секретирова цитокины ИЛ-12 и ИЛ-23. Увеличение в очаге поражения численности субпопуляции Th17-клеток сопровождается синтезом ими ИЛ-17A/F и ИЛ-22, вызывающих характерные для псориаза морфологические изменения в эпидермисе и дерме [9]. Плазматоидные ДК в области псориазных высыпаний встречаются в незначительном количестве на границе с эпидермисом и в сетчатой дерме [10].

Несмотря на то что основные этапы процесса воспаления при псориазе изучены, остается много неясных аспектов, препятствующих целостному пониманию развития иммунного ответа при этом заболевании.

Внимательного изучения требует вопрос биологической целесообразности концентрации ДК в основании псориазной папулы. Количество CD11c-позитивных ДК в области высыпаний сопоставимо с численностью всех Т-лимфоцитов в очаге поражения. Молекула CD11c является интегрином и осуществляет взаимодействие клетка — клетка при В- и Т-клеточной пролиферации. Предполагая, что активация ДК должна приводить к их миграции в регионарные лимфатические узлы, где при межклеточном взаимодействии с недифференцированными лимфоцитами осуществляется презентация антигена, было бы логично ожидать значительного увеличения числа этих клеток не в коже, а в лимфоузлах. Общее количество ДК, присутствующих в пораженной псориазом коже, достаточно велико, несмотря на это в периферической крови не отмечается увеличения их содержания в периоды обострения заболевания [7]. Накопление CD11c-позитивных ДК при псориазе происходит исключительно в коже. При лечении больных псориазом препаратом эфализумаб (антитела к CD11a, Раптив) в коже отмечалось значительное уменьшение количества CD11c-позитивных ДК, при этом снижение числа CD11c+ клеток предшествовало уменьшению количества Т-лимфоцитов в инфильтрате и нормализации скорости пролиферации кератиноцитов. Динамика численности CD11c+ клеток имела наиболее выраженную корреляцию с клиническим улучшением на проводимую антицитокиновую терапию [5].

Повышенная секреция цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, ответственных за дифференцировку Т-лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки, в области высыпаний у больных псориазом является известным фактом [13, 14], но не укладывается в модель заболевания, при которой пролиферация и созревание Т-хелперов происходит за пределами кожи.

Изучение субпопуляций ДК у больных псориазом является перспективным направлением для более глубокого понимания иммунного патогенеза этого заболевания.

Цель исследования: изучить численность субпопуляций ДК в коже больных псориазом в разные периоды заболевания.

Материал и методы

В группу больных вульгарным псориазом вошли 43 пациента в возрасте от 21 года до 79 лет (средний возраст $47,6 \pm 2,14$ года). Критерием включения являлось наличие заболевания в течение 12 мес. и более, подтвержденное медицинской документацией. Все больные подписали информированное согласие. Получено разрешение Комитета по вопросам этики при ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» на проведение исследования. Группу контроля составили 16 здоровых лиц (средний возраст $44,7 \pm 2,14$ года). Тяжесть болезни оценивалась по индексу площади и тяжести псориазических поражений PASI: легкая степень (<10 баллов) была у 2 (4,7%) пациентов, средняя (≥ 10 —20 баллов) — у 11 (25,6%), тяжелая (≥ 20 баллов) — у 30 (69,8%). Все пациенты получали общую гипосенсибилизирующую терапию, сосудистые препараты, витамины, нестероидные противовоспалительные препараты (при наличии псориазического артрита), наружное лечение.

Объектами исследования служили пораженные участки кожи больных псориазом в прогрессирующем периоде (папулы), участки кожи больных псориазом в период ремиссии (вторичные пятна), участки кожи здоровых лиц (полученные после пластических операций), взятые методом панч-биопсии (6 мм). Повторная биопсия кожи была выполнена 21 больному в период ремиссии. Из парафиновых блоков кожи готовили срезы толщиной 3 мкм, одну часть которых окрашивали гематоксилином и эозином, и в световом микроскопе при увеличении 10х, 20х и 40х исследовали патоморфологические изменения в эпидермисе и дерме. С другой частью материала проводили иммуногистохимическое исследование. Для окрашивания ДК использовали первичные мышинные моноклональные античеловеческие антитела анти-CD11с (5D11), анти-CD83 (1H4b) (Novocastra, Испания), для детекции Т-лимфоцитов — кроличьи поликлональные античеловеческие антитела анти-CD3 (Dako, Швеция), систему визуализации Envision (Dako, Швеция), в качестве хромогена применяли диаминобензидин — ДАБ (Dako,

Швеция). Определение количества ДАБ-позитивных клеток (окрашенных иммунопероксидазной меткой) выполняли при 200-кратном увеличении светового микроскопа в 3 полях зрения (размером 720 x 530 мкм), выбранных с учетом наибольшего количества меченых ДАБ+ клеток. Полученные данные представлены в виде среднего числа ДАБ-позитивных клеток на изучаемой площади среза ($0,38 \text{ мкм}^2$), посчитанных для каждого биоптата.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «SPSS 13.0 for Windows» (SPSS, Inc). В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных применяли *U*-критерий Манна–Уитни, при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента. Для выявления взаимосвязи показателей рассчитывали коэффициент (*r*) ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При гистологическом исследовании кожи выявлено увеличение толщины эпидермиса у больных псориазом в прогрессирующей стадии — 460 мкм (табл. 1), по сравнению с пациентами в период ремиссии — 170 мкм ($p < 0,01$) и здоровыми лицами — 88 мкм ($p < 0,01$).

Количество CD11с-позитивных ДК в коже больных псориазом в прогрессирующей период — 290, было в 11,2 раза больше, чем в коже здоровых лиц, — 26 ($p < 0,01$) и в 3 раза больше, чем у больных псориазом в период ремиссии, — 97 ($p < 0,01$). Различия между численностью CD11с-позитивных ДК в коже пациентов с псориазом в период ремиссии — 97 и у здоровых людей — 26 были статистически значимы ($p < 0,01$). Анализ тканевого распределения клеток в коже показал, что CD11с-позитивные ДК у всех обследуемых встречались преимущественно в поверхностных отделах дермы (табл. 2, рис. 1, а). При этом отмечалась концентрация этих клеток в удлинённых дермальных сосочках вокруг расширенных капилляров и вдоль эпидермо-дермальной границы (32,6%), где вытянутые CD11с-позитивные ДК располагались непрерывной цепочкой под базальной мембраной. В сосочковом отделе дермы CD11с-позитивные ДК встречались в составе клеточных инфильтратов, находясь в непосредственном контакте с лимфоцитами (рис. 1, б—д). Эти инфильтраты располагались периваскулярно. В эпидермисе CD11с-позитивные ДК находились главным образом среди базальных кератиноцитов. Их количество было в 4,6 раза больше у больных псориазом в прогрессирующей период — 10,6%, чем у здоровых людей, — 2,3% ($p < 0,01$).

Зрелые CD83-позитивные ДК встречались в 7,8 раза чаще в коже больных псориазом в прогрессирующей период — 31, чем у здоровых людей, — 4 ($p < 0,01$) и в 2,4 раза чаще, чем у пациентов с псориазом в период ремиссии, — 13 ($p < 0,01$); различия

ТАБЛИЦА 1
Показатели толщины эпидермиса, численности ДК и Т-лимфоцитов и их соотношений в коже больных псориазом и здоровых людей

Группа	Число обследованных	Толщина эпидермиса, мкм $X (X_{0,25}—X_{0,75})$	Количество клеток, $X (X_{0,25}—X_{0,75})$			Отношение клеток в инфильтрате	
			CD11c+	CD83+	CD3+	CD3+/ CD11c+	CD83+/ CD11c+
Больные псориазом, прогрессирующий период	43	460 (383—619)*	290 (197—376)*	31 (22—51)*	293 (217—478)*	1,01*	0,11*
Больные псориазом, период ремиссии	21	170 (128—205)**	97 (66—170)**	13 (10—23)**	100 (76—196)**	1,03*	0,13
Здоровые	16	88 (80—110)	26 (17—53)	4 (3—8)	38 (24—68)	1,46	0,15

Примечание. Здесь и в табл. 3: X — медиана, $X_{0,25}$ — нижний квартиль, $X_{0,75}$ — верхний квартиль. Здесь и в табл. 2 статистически значимые различия $p < 0,05$, *с группой здоровых лиц, **с группой больных псориазом в прогрессирующий период.

ТАБЛИЦА 2
Распределение ДК (отн. %) в коже больных псориазом и здоровых людей

Группа	CD11c+				CD83+					
	эпидермис	дерма			эпидермис	дерма				
		всего	эпидермо-дермальная зона	сосочковая дерма		сетчатая дерма	всего	эпидермо-дермальная зона	сосочковая дерма	сетчатая дерма
Больные псориазом, прогрессирующий период	10,6*	89,4	32,6*	55,5*	1,4*	21,8	78,2	30,1*	47,8*	0,4*
Больные псориазом, период ремиссии	4,7*†	95,3	27,3	66,9	1,1*	17,3	82,7	14,4*†	67,1†	1,2*
Здоровые	2,3	97,7	21,4	71,2	5,2	18,9	81,1	4,8	72,4	3,9

между количеством CD83-позитивных ДК в коже больных псориазом в период ремиссии и здоровых лиц были статистически значимы ($p < 0,01$). Распределение CD83-позитивных клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период, период ремиссии и здоровых людей в целом было схожим: в эпидермисе — 21,8, 17,3 и 18,9%, соответственно, в дерме — 78,2, 82,7 и 81,1%, соответственно (рис. 2, а—д). CD83+ дендритные клетки, подобно CD11c-позитивным ДК, локализовались в дерме на вершинах сосочков и в составе периваскулярных клеточных инфильтратов. В то же время, доля CD83-позитивных ДК, расположенных вблизи эпидермо-дермальной границы, была больше у больных псориазом в прогрессирующий период — 30,1%, чем у здоровых людей, — 4,8% ($p < 0,01$).

При сравнении толщины эпидермиса больных псориазом в прогрессирующий период в подгруппе пациентов, имеющих легкую и среднетяжелую степень тяжести (350 мкм), и подгруппе больных с тяжелой степенью заболевания (570 мкм) выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$). Количество CD11c+, CD83+ и CD3+ клеток в коже больных псориазом в прогрессирующий период, имеющих легкую и среднетяжелую степень тяжести, и пациентов с тяжелой степенью заболевания не имело статистически значимых различий (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа у больных псориазом в прогрессирующий период и в стадии ремиссии выявлена сильная прямая связь между числом в очагах поражения CD11c-позитивных ДК и ко-

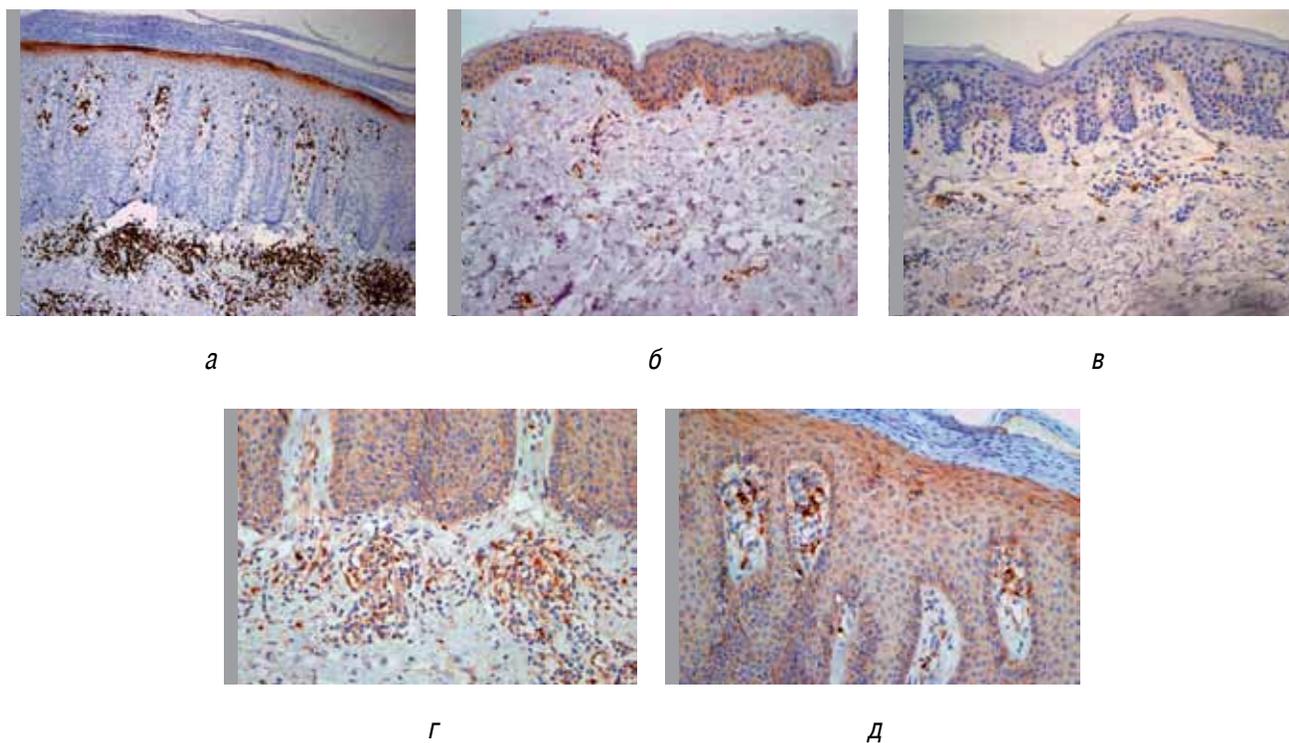


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование CD11c-позитивных ДК в коже. Здесь и на рис. 2: а—в — больной псориазом в прогрессирующий период; г — больной псориазом в период ремиссии; д — здоровый человек. Здесь и на рисунке 2 и 3: для детекции позитивных клеток использовали хромоген ДАБ (темно-коричневое окрашивание); а — размер изображения 1370 x 1040 мкм; б—д — размер изображения 720 x 530 мкм.

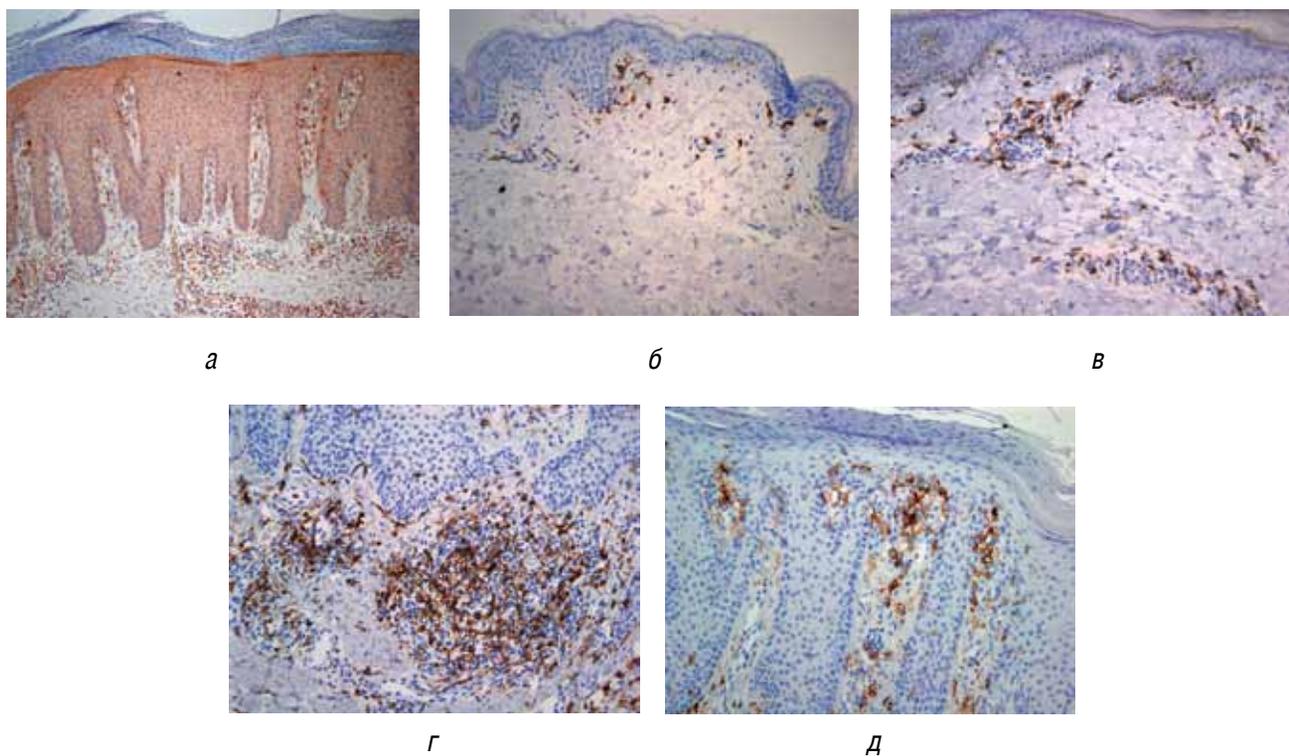


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование CD83-позитивных ДК в коже

ТАБЛИЦА 3
Показатели толщины эпидермиса и количества ДК и Т-лимфоцитов в коже пациентов с разной степенью тяжести псориаза, $X(x_{0.25}—x_{0.75})$

Степень тяжести	Число больных	PASI	Толщина эпидермиса, мкм	Количество клеток		
				CD11c+	CD83+	CD3+
Легкая + среднетяжелая	13	15 (12—16)*	360 (286—413)*	341 (194—433)	30 (22—59)	377 (241—597)
Тяжелая	30	28 (22—37)	570 (420—705)	284 (197—367)	31 (22—49)	284 (197—401)

Примечание. *Статистически значимые различия с больными псориазом тяжелой степени, $p < 0,05$.

личеством CD3+-лимфоцитов ($r=0,849$, $p<0,01$), CD83+ клеток ($r=0,824$, $p<0,01$), числом CD83+дендритных клеток и CD3+ лимфоцитов ($r=0,750$, $p<0,01$). Найдена сильная прямая связь между толщиной эпидермиса и величиной PASI ($r=0,758$, $p<0,01$), умеренная прямая связь между толщиной эпидермиса и количеством в коже — CD11c-позитивных ДК ($r=0,608$, $p<0,01$), CD83+ клеток ($r=0,571$, $p<0,01$), CD3+ лимфоцитов ($r=0,566$, $p<0,01$). Обнаружена слабая прямая корреляция между индексом PASI и количеством CD11c-позитивных ДК ($r=0,344$, $p<0,01$), CD83+ клеток ($r=0,353$, $p<0,01$), CD3+лимфоцитов ($r=0,390$, $p<0,01$). Корреляционный анализ в подгруппе больных псориазом в прогрессирующий период выявил наличие умеренной прямой связи между толщиной эпидермиса и индексом PASI ($r=0,464$, $p<0,01$), слабой обратной связи между индексом PASI и количеством CD11c-позитивных ДК ($r=-0,311$, $p<0,05$) и CD3+-лимфоцитов в коже ($r=-0,308$, $p<0,05$).

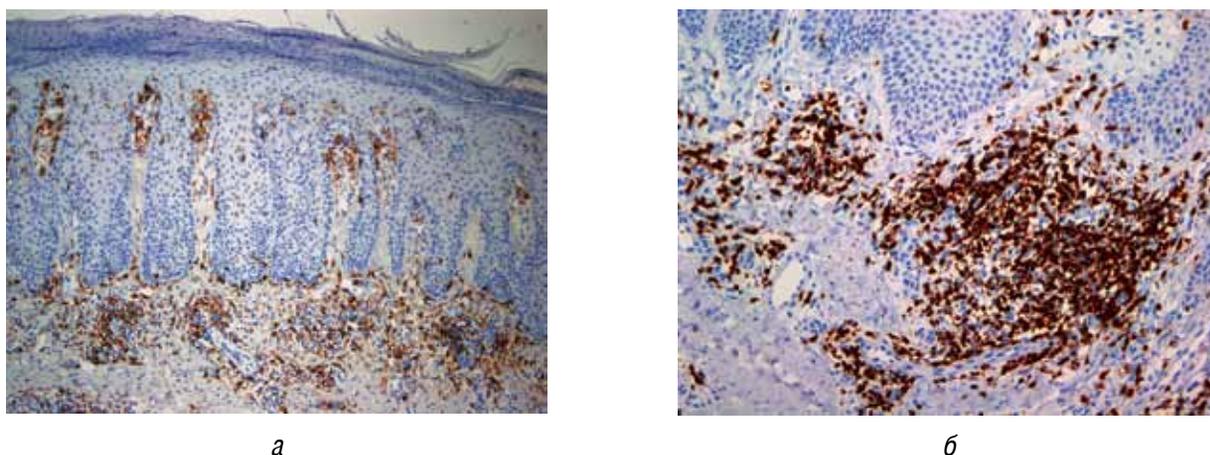
Обсуждение

Изучение количества клеток в пораженной коже показало, что отношение CD11c-позитивных ДК и Т-лимфоцитов у больных псориазом в разные периоды заболевания практически не меняется и находится в пределах 1,0. У здоровых людей этот показатель приближается к 1,5. Соотношение CD83- и CD11c-позитивных ДК возрастает с 0,11 у больных псориазом в прогрессирующий период до 0,15 у здоровых людей. Динамика этих показателей демонстрирует не только количественные, но и качественные различия клеточного состава кожи пациентов с псориазом и здоровых лиц. В коже в основании псориазической папулы в разные периоды псориаза сохраняется паритетное соотношение активированных CD11c-дендритных клеток и Т-лимфоцитов. При наступлении ремиссии заболевания на фоне снижения количества всех ДК отмечается увеличение доли зрелых ДК.

Корреляционный анализ численности клеток в области псориазических высыпаний выявил сильную прямую связь между количеством Т-лимфоцитов, активированных и зрелых ДК. Обнаружена умеренная прямая корреляция между толщиной эпидерми-

са и численностью CD11c+ и CD83+-позитивных ДК, CD3+ лимфоцитов. Эти результаты показывают, что количество клеток изучаемых субпопуляций находится в прямой зависимости друг от друга, и повышение их числа в коже больных псориазом приводит к усилению пролиферации кератиноцитов, по-видимому, за счет увеличения продукции медиаторов воспаления. Статистически значимые различия толщины эпидермиса в области высыпаний в прогрессирующий период у больных псориазом, имеющих различную степень тяжести болезни, могут свидетельствовать о более мощной секреции провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой степенью дерматоза. Сильная прямая связь между толщиной эпидермиса и величиной PASI у больных псориазом позволяет использовать этот гистологический признак при анализе данных в качестве дополнительного критерия для определения степени тяжести и периода заболевания. В группе больных псориазом в оба периода заболевания связь между количеством ДК в области псориазических высыпаний и величиной PASI была слабой прямой, а у пациентов с псориазом в прогрессирующий период — слабой обратной. Это свидетельствует о том, что число CD11c- и CD83-позитивных ДК в пораженной коже не является значимым прогностическим признаком для оценки тяжести псориаза.

Обращает на себя внимание тот факт, что в коже больных псориазом в период ремиссии на месте разрешившейся псориазической папулы количество CD83- и CD11c-позитивных ДК в несколько раз превышает их численность в здоровой коже. Соотношения этих клеток и их распределение в очагах поражения имеют определенные различия с кожей здоровых людей. Концентрация ДК в эпидермо-дермальной зоне у больных псориазом демонстрирует вероятную локализацию активирующего антигена в эпидермисе. Возможно, при рецидиве псориаза в процессе формирования вторичного иммунного ответа зрелые CD83-позитивные ДК могут участвовать в презентации антигена Т-клеткам памяти, расположенным в коже. Активированные CD11c-позитивные ДК продуцируют медиаторы, обеспечивающие запуск воспалительного процесса (TNF- α , iNOS). Воспаление в дерме сопро-



а

б

Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование CD3+ лимфоцитов в коже

вождается синтезом молекул адгезии и хемоаттрактантов, способствующих притоку Т-клеток и формированию в коже клеточного инфильтрата (рис. 3). Повышенное количество CD11c-позитивных ДК в коже больных псориазом в период ремиссии может способ-

ствовать более быстрому развитию воспалительного процесса в коже при обострении заболевания.

Результаты настоящего исследования позволяют глубже понять патогенез псориаза и расширяют границы наших знаний об иммунных свойствах кожи. ■

Литература

1. Cools N., Petrizzo A., Smits E. et al. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? *Immunotherapy* 2011; 3(10): 1203—22.
2. Fitzgerald-Bocarsly P., Dai J., Singh S. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19(1): 3—19.
3. Zaba L.C., Fuentes-Duculan J., Steinman R.M. et al. Normal human dermis contains distinct populations of CD11cBDCA-1 dendritic cells and CD163FXIIIa macrophages. *J clin Invest* 2007; 117: 2517—25.
4. Berthier-Vergnes O., Bermond F., Flacher V. et al. TNF-alpha enhances phenotypic and functional maturation of human epidermal Langerhans cells and induces IL-12 p40 and IP-10/CXCL-10 production. *FEBS Lett* 2005; 579: 3660—8.
5. Lowes M.A., Chamian F., Abello M.V. et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc nat Acad Sci USA* 2005; 102(52): 19057—62.
6. Катунина О.П. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, и ее роль в иммунных реакциях. *Арх. пат.* 2011; 5: 40—3.
7. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann rheum Dis* 2005; 64: 1130—6.
8. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Review article: Mechanisms of Disease. Psoriasis. *New Engl J Med* 2009; 361: 496—509.
9. Tokura Y., Mori T., Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH* 2010; 32(4): 317—28.
10. Komine M., Karakawa M., Takekoshi T. et al. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J invest Derm* 2007; 127: 1915—22.
11. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G. et al. Human CD8 T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Europ J Immunol* 2011; 41(6): 1639—51.
12. Hoshino K., Sugiyama T., Matsumoto M. et al. I κ B kinase-alpha is critical for interferon-alpha production induced by Toll-like receptors 7 and 9. *Nature* 2006; 440: 949—53.
13. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R. et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J invest Derm* 1998; 111: 1053—7.
14. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Experim Med* 2004; 199 (1): 125—30.

Вопросы эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии в лечении хламидийно-герпетической инфекции уrogenитального тракта

О.И. Летяева, О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин

Issues of efficiency and safety of immunomodulating therapy in the treatment of the chlamydial and herpetic infection of the urogenital tract

O.I. LETYAEVA, O.A. GIZINGER, O.R. ZIGANSHIN

об авторах:

О.И. Летяева — к.м.н., асс. кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» (ЧелГМА) Минздравсоцразвития РФ, врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра ГБОУ ВПО ЧелГМА, Челябинск

О.А. Гизингер — д.б.н., ст.н.с. НИИ иммунологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития РФ, Челябинск

О.Р. Зиганшин — д.м.н., зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития РФ, главный врач ГУЗ ОККВД, Челябинск

Цель работы: дать клинико-иммунологическую оценку сочетанной хламидийно-герпетической инфекции уrogenитального тракта и изучить возможности иммуномодулирующей терапии у данной категории пациентов.
Материал и методы. В открытое краткосрочное проспективное рандомизированное клинико-иммунологическое исследование включены 93 женщины репродуктивного возраста с хламидийно-герпетической инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта. Основная группа ($n=52$) получала помимо базисной терапии (ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки № 7, азитромицин 1,0 № 1) иммуномодулятор тилорон, группа базисной терапии ($n=4$) получала только базисную терапию. В группу сравнения ($n=50$) вошли практически здоровые женщины, отобранные при профилактических осмотрах.
Результаты. Через месяц после окончания лечения в группе сравнения хламидии выявлены у 12,1%, ВПГ — у 9,7% женщин. В основной группе 1,9 и 3,8% соответственно. При повторном контроле спустя месяц в основной группе хламидии не выявлялись у 98%, ВПГ — у 96,1%. В группе сравнения у 87,8 и 80,5% соответственно ($p<0,05$).
Выводы. Показана высокая клиническая, иммунологическая и этиологическая эффективность комплексной терапии с использованием препарата тилорон.

Ключевые слова: **хламидиоз, герпетическая инфекция, тилорон, мукозальный иммунитет.**

Target: to give the clinical and immunologic evaluation of the combined chlamydial and herpetic infection of the urogenital tract and to study the possibility of the immunomodulating therapy at this category of patients.

Material and methods The open short term prospective randomized clinical and immunologic study comprises 93 women of reproductive age, suffering from chlamydial and herpetic infection of the low section of the reproductive tract. Besides the basic therapy (acyclovir 200 mg 5 times a day No7, azithromycin 1,0 No 1) the index group ($n=52$) received such immunomodulator as tiloron, the basic therapy group ($n=4$) received only basic therapy. The experimental group ($n=50$) comprised apparently healthy women, selected during prophylactic examinations.

Results. After the monthly treatment in the experimental group Chlamydia was revealed at 12,1%, HSV at 9,7% of women. In the index group it was 1,9 and 3,8% accordingly. At the repeated control after a month in the index group Chlamydia was not revealed at 98%, HSV — at 96,1%. It was 87,8 and 80,5% in the experimental group accordingly ($p<0,05$).

Opinions. Demonstration of the high clinical, immunologic and ethologic efficiency of the comprehensive therapy with use of tiloron.

Key words: **Chlamydia, herpetic infection, tiloron, mucosal immunity.**

Конец XX начало XXI века ознаменовались резким ростом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По образному выражению Патрика О' Рурка, «сексуальная революция закончилась полной победой вирусов», с чем сложно не согласиться. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 92 млн больных урогенитальным хламидиозом. В 35—50% случаев эта инфекция сочетается с другими облигатными и условно-патогенными микроорганизмами, наличие которых может существенно менять клиническую картину заболевания [1, 2]. Статистические данные CDC свидетельствуют, что удельный вес хламидийной инфекции среди ИППП составляет 30—50%, при этом хламидии выявляются у каждой третьей пациентки с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). *S. trachomatis* в первую очередь инфицирует мочеполовые органы, также может поражать прямую кишку, заднюю стенку глотки, конъюнктиву глаза, эпителиальные и эпителиоидные клетки различных органов, клетки ретикулоэндотелиальной и макрофагальной систем [1—4]. Наличие микробных ассоциаций способствует лучшей адаптации хламидий к внутриклеточному паразитированию, усиливает патогенные свойства каждого из сочленов этой ассоциации, что приводит к большей сопротивляемости микроорганизмов внешним воздействиям, в том числе и антибактериальной терапии [2, 5—7].

Не менее значимой проблемой современной медицины является герпетическая инфекция, заболеваемость которой, по данным ВОЗ, составляет 86 млн человек в год. В настоящее время проблема герпетической инфекции далека от разрешения по нескольким причинам. Во-первых, представители семейства герпесвирусов вызывают очень тяжелую и разнообразную патологию, этими вирусами инфицировано практически все взрослое население планеты. Во-вторых, для герпетической инфекции характерна высокая социальная значимость, поскольку вирус простого герпеса (ВПГ) играет серьезную роль в развитии осложнений при зачатии и беременности, летальность среди новорожденных, инфицированных ВПГ, составляет около 70% [9,10]. В 85% случаев генитальный герпес может осложняться присутствием других патогенов [8—11].

Что же общего между двумя огромными проблемами? Основными факторами, способствующими распространению этих инфекций, являются социальные (алкоголизм, низкий уровень жизни), демографические (молодые люди в возрасте от 15 до 30 лет, снижение возраста полового созревания, увеличение возраста вступления в брак), миграция населения, поведенческие факторы (раннее начало половой жизни, большое количество и частая смена половых партнеров, орo- и аногенитальные половые контакты) [10, 11]. Данные инфекции существенно повышают риск развития таких серьезных осложнений, как ВЗОМТ,

бесплодие, внематочная беременность, привычное невынашивание беременности, послеродовые осложнения, внутриутробное инфицирование плода, увеличение риска развития соматических заболеваний и иммунодефицитных состояний [9, 10].

Кроме того, в развитии и герпетической, и хламидийной инфекции критическую роль играет состояние иммунной системы макроорганизма [11, 12]. В настоящее время показана решающая роль иммунной системы в патогенезе развития хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта [11—13]. Достаточно часто имеются изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, снижение их функциональной активности, ведущие к угнетению выработки биологически активных мессенджеров иммунной системы. Ранее было показано, что ведущее значение в иммунной защите репродуктивного тракта женщины принадлежит нейтрофилам цервикального секрета, поскольку по количеству и функциональной активности они превосходят гранулоциты других секретов гениталий и являются мощными эффекторами воспаления, обеспечивая первую линию защиты против вторгшейся инфекции. Продуцируя цитокины, нейтрофилы модулируют баланс между гуморальными и клеточно-опосредованными иммунными реакциями через активацию Th1- или Th2-клеточного ответа, обеспечивая взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета [12—15]. Показано, что при достаточной стимуляции интерфероном- γ (ИФН- γ) цитотоксических лимфоцитов происходит лизис инфицированных хламидиями клеток, из которых во внеклеточную среду выходят незрелые и нежизнеспособные промежуточные формы хламидий, что и лежит в основе освобождения организма от инфекции.

Следующим этапом освобождения от патогена является активация Т-клеточного ответа, опосредованного как ИФН- γ , так и интерлейкином (ИЛ)-4 [11, 12]. У лиц с нормальной противовирусной защитой репликация ВПГ находится под контролем иммунной системы и рецидивы либо редки, либо не возникают совсем, однако под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов, вызывающих дестабилизацию иммунной системы, происходит реактивация инфекции и возникновение клинических проявлений. Способность к длительному латентному состоянию, персистенция в организме хозяина, внутриклеточное паразитирование — все это обосновывает необходимость терапии, направленной на повышение иммунного ответа организма [9—12].

Клинические и экспериментальные исследования, проведенные в последнее десятилетие, свидетельствуют о возможности модуляции иммунных реакций организма при воздействии на него иммуномодулирующих препаратов [12—16]. Особого внимания заслуживают индукторы эндогенных интерферонов, в частности препарат тилорон, а также изучение его влия-

ния на факторы мукозального иммунитета репродуктивного тракта и возможности повышения эффективности терапии сочетанной хламидийно-герпетической инфекции. Интерфероны (ИФН) являются основными факторами неспецифической противовирусной защиты и медиаторами межклеточного взаимодействия. Индукторы ИФН имеют ряд преимуществ: они хорошо растворяются в биологических жидкостях, имеют высокую биодоступность, сочетаются с другими препаратами, используемыми для лечения воспалительных заболеваний, обеспечивая при этом эффект синергизма. Индукторы ИФН стимулируют выработку эндогенных ИФН, не имеющих антигенных свойств, не вызывают гиперинтерферонемию и связанные с ней побочные эффекты [14]. Отличительной особенностью тилорона является модуляция иммунного ответа. Препарат восстанавливает нарушенное соотношение CD4 и CD8 клеток, активирует макрофаги, NK-клетки, повышает неспецифический гуморальный иммунный ответ. Кроме того, при введении тилорона в крови длительно поддерживается его терапевтическая концентрация, что способствует предотвращению дальнейшего инфицирования и формированию иммунологического барьера [12, 14]. Тилорон также обладает противовоспалительной активностью, реализуемой через холинергический противовоспалительный каскад (ХПК), так как является избирательным частичным антагонистом $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Как индуктор ХПК тилорон способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов [14, 15]. Препарат нетоксичен, высококомплаентен, совместим с антибиотиками и противовирусными препаратами. Тилорон отличается высоким профилем безопасности, хорошо изучен и в 2009 г. распоряжением Правительства РФ № 2135 был включен в перечень жизненно важных лекарственных средств.

Цель работы: дать клинико-иммунологическую оценку сочетанной хламидийно-герпетической инфекции уrogenитального тракта и изучить возможности иммуномодулирующей терапии у данной категории пациентов.

Материал и методы

За период с 2006 по 2011 г. на базе НИИ иммунологии Челябинской государственной медицинской академии (ЧелГМА) и консультативно-диагностического центра ЧелГМА было проведено обследование 687 женщин. Материалом для выделения и последующей амплификации ДНК ВПГ и хламидий послужили соскобы эпителия цервикального канала, взятые одноразовыми цитощетками. Средний возраст инфицированных женщин составил $26,2 \pm 2,03$ года. План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000) с учетом разъясняющего примечания п. 29, при-

нятого Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «ЧелГМА» Минздравсоцразвития РФ. Всем пациентам было проведено комплексное исследование, включавшее осмотр врача, микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, цитологическое исследование мазков-отпечатков, ультразвуковое сканирование органов малого таза, исследование показателей местного иммунитета. Всем женщинам проводилось микробиологическое исследование на наличие гонореи и трихомонад согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Стандартизация медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» (приказ № 176 от 28.02.05 г.) и Положению МЗ РФ «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передающихся половым путем» (приказ № 291 от 30.07.01 г.).

Проводили микроскопию нативных, а также окрашенных по Граму и метиленовым синим мазков соскобов влагалища и цервикального канала. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов проводили по морфологическим, культуральным и биохимическим признакам (каталазный тест).

Материалом для исследования местного иммунитета репродуктивного тракта служила цервикальная слизь. Забор цервикальной слизи осуществляли с помощью специальной градуированной пипетки. Слизь помещали в 1,0 мл физиологического раствора или среды 199 и тщательно суспендировали. Общее количество и долю жизнеспособных лейкоцитов определяли с помощью трипанового синего. Всем женщинам проводили исследование фагоцитарной активности нейтрофилов цервикальной слизи. Способность нейтрофилов к фагоцитозу изучали на модели поглощения частиц латекса. Для этого 0,2 мл суспензии нейтрофилов смешивали с 0,02 мл взвеси латекса диаметром 1,7 мкм (10 частиц/мл), полученного из ВНИИСК (С.-Петербург). Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили с помощью НСТ-теста. Параллельно определяли способность нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса. Также рассчитывали функциональный резерв нейтрофилов (ФРН), который представляет собой отношение коэффициентов интенсивности реакции НСТ-индуцированного и НСТ-спонтанного тестов. Число лизосом в цитоплазме фагоцитов определяли прижизненным окрашиванием акридиновым оранжевым, которое проводили в суспензии нейтрофилов. С этой целью 0,2 мл взвеси нейтрофилов в физиологическом растворе смешивали с 0,02 мл раствора акридинового оранжевого в концентрации 2 мг/мл. После 30-минутной инкубации при 37 °С каплю взвеси помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и под иммерсией исследовали в потоке сине-фиолетового света люминесцентного микроскопа. Результаты

выражали в процентах нейтрофилов, содержащих лизосомы. Содержание цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторного антагониста ИЛ1 (РАИЛ1), ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α , ИФН- γ), концентрацию IgA, IgM, IgG, в цервикальном секрете определяли с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа (ТОО «Цитокин», Санкт-Петербург, ООО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Критериями включения в дальнейшее исследование были: выявление ДНК ВПГ и *S. trachomatis*, наличие клинических проявлений герпетической и хламидийной инфекции, репродуктивный возраст, согласие пациенток на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: наличие тяжелой соматической патологии, гормональные нарушения, беременность, лактация, наличие других ИППП, ВИЧ, несогласие пациенток на участие в исследовании.

Таким образом, в исследование вошли 93 женщины.

Исследование было открытым краткосрочным проспективным рандомизированным.

Группы были стратифицированы между собой на начальном этапе (до назначения лечения) по всем признакам, характеризующим заболевание: жалобы, клинические проявления, лабораторные показатели. Тилорон назначали в соответствии с рекомендациями производителя, а именно: по 0,125 г два дня подряд, затем по 0,125 г через день 10 приемов на курс. Терапия проводилась согласно «Методическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ИППП» (ЦНИКВИ, Москва, 2008) — ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки № 7, азитромицин 1,0 однократно.

Основную группу составили 52 женщины, получавшие помимо базисной терапии иммуномодулятор тилорон, группу базисной терапии — 41 женщина получавшая такое же лечение, но без тилорона. Группа сравнения состояла из 50 практически здоровых женщин в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст 25,5 \pm 0,02 года), отобранных при профилактических осмотрах.

Результаты и обсуждение

Пациенток с хламидийно-герпетической инфекцией уrogenитального тракта беспокоили боли внизу живота; зуд, жжение различной интенсивности в области гениталий, рези при мочеиспускании. Патологические выделения наблюдались у всех женщин, чаще они имели слизистый и слизисто-гнойный характер. Уретрит встречался в 91,3% случаев и проявлялся выраженной пастозностью стенок уретры, при массаже отмечалось наличие выделений белесовато-желтого цвета, умеренная болезненность, отечность и гиперемия губок уретры. У 54,8% женщин отмечались значительные эрозивные поражения наружных половых органов, у 3,2% — эрозивно-язвенные, у 20,1% — еди-

ничные эрозии, умеренный отек окружающей ткани, у 21,9% герпетические высыпания выявлены на шейке матки. Клинически цервицит был выявлен у 83,8% пациенток, о чем свидетельствовали: наличие слизистых или слизисто-гнойных выделений, гиперемия, отечность слизистой оболочки цервикального канала.

Лабораторное исследование выявило повышение числа лейкоцитов в цервикальном канале — 47,6 \pm 2,9 в поле зрения, пласты эпителиальных клеток, количество лейкоцитов в уретре составляло 18,3 \pm 1,2. После окончания лечения с использованием тилорона жалобы на жжение в области гениталий и умеренный дискомфорт при мочеиспускании предъявляли лишь 2 (3,8%) пациентки. В группе женщин, получавших базисное лечение, эта жалоба встречалась у 8 (19,5%). Следует подчеркнуть, что разрешение симптомов у большинства пациенток, использовавших тилорон, произошло к началу 2-х суток лечения, в группе женщин, получавших базисную терапию, положительная динамика отмечалась на 3—4-е сутки. Во время лечения все пациентки отмечали хорошую переносимость и удобство применения препарата тилорон, нежелательных явлений зарегистрировано не было ни во время приема, ни на последующих контрольных визитах.

Оценка этиологической эффективности проведенной терапии на основании контроля излеченности проведена дважды: через месяц после завершения курса терапии и через месяц после первого контроля. Критериями излеченности считали отсутствие жалоб, разрешение клинических симптомов, отрицательные результаты лабораторного исследования, выполненного методом полимеразной цепной реакции. Через месяц после окончания лечения в группе пациенток, использовавших базисную терапию, хламидии выявлены у 12,1%, ВПГ — 9,7%. В группе женщин, получавших комплексную терапию с использованием тилорона, хламидии выявлены у 1,9%, ВПГ — у 3,8%. Результаты повторного контроля спустя месяц показали, что в группе женщин, применявших тилорон, хламидии не выявлены у 98%, ВПГ — у 96,1%. В группе женщин, применявших базисную терапию, хламидии не выявлены у 87,8%, ВПГ — у 80,5%. Полученные данные были достоверны ($p < 0,05$). Для оценки иммунологической эффективности применения тилорона был проведен сравнительный анализ динамики клеточных и гуморальных факторов местной противомикробной защиты.

Важным индикатором воспалительного процесса репродуктивного тракта является содержание нейтрофилов в биологических жидкостях. Так, в цервикальном секрете больных после лечения с применением тилорона достоверно уменьшилось общее число лейкоцитов. После лечения по базисной схеме также отмечено достоверное уменьшение, однако их число было значительно выше нормы. После использования тилорона существенно уменьшилось число жизнеспособ-

собных лейкоцитов как по сравнению с уровнем до начала терапии, так и с показателями пациенток, леченных по базисной схеме. При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов цервикального секрета по их способности поглощать микросферы латекса было установлено, что у больных с хламидийно-герпетической инфекцией активность и интенсивность фагоцитоза были значительно снижены и статистически достоверно ($p < 0,002$) отличались от результатов у здоровых женщин. После терапии с использованием тилорона отмечены положительная динамика и восстановление этих показателей (табл. 1)

При анализе влияния тилорона на состояние системы цитокинов у женщин с хламидийно-герпетической инфекцией до лечения было выявлено, что из изучаемых медиаторов воспаления в цервикальной слизи увеличивалось содержание ИЛ-8, а концентрация ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , напротив, была достоверно сниженной по сравнению с показателями у здоровых женщин.

Недостаточность ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , играющих важнейшую роль в реализации иммуновоспалительного ответа, может быть причиной снижения функциональной активности нейтрофилов цервикального секрета у инфицированных женщин. При определении содержания РАИЛ-1 отмечено, что изменения после завершения лечения имели одну и ту же направлен-

ность, что и в группе сравнения, и были значительно выше аналогичных показателей у здоровых женщин. Повышенная до начала лечения концентрация ИЛ-8 после завершения лечения снизилась в обеих группах, однако в основной группе это снижение было более выраженным. Данный процесс, по нашему мнению, связан с нормализацией количества нейтрофилов в очаге воспаления, влекущей за собой снижение продукции ИЛ-8 (табл. 2).

У пациенток с хламидийно-герпетической урогенитальной инфекцией отмечено повышение содержания IgA в цервикальном секрете, что может являться признаком как нарушения проницаемости слизистой оболочки шейки матки, так и активной продукции антител в ответ на антигенную стимуляцию лимфоидных структур под влиянием антигенов. После терапии с использованием тилорона этот показатель нормализовался. Такая же тенденция наблюдалась и в содержании IgG в цервикальном секрете. Недостаточность ИЛ-1 α , ИФН- γ , ФНО- α , играющих важнейшую роль в реализации иммуновоспалительного ответа, может быть причиной снижения функциональной активности нейтрофилов цервикального секрета у инфицированных женщин. Настоящим исследованием установлено достоверное повышение уровня этих цитокинов, что, по нашему мнению, и явилось причиной более эффективной элиминации возбудителей. Следует также от-

ТАБЛИЦА 1
Состояние клеточных факторов цервикального секрета у женщин с хламидийно-герпетической микст-инфекцией до и после лечения

Показатель	Здоровые (n=50)	Базисная терапия (n=41)		Базисная терапия+тилорон (n=52)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	6,47 ± 0,4	28,5 ± 0,6*	12,2 ± 0,27	27,6 ± 0,6*	6,5 ± 0,3 [^]
Лейкоциты жизнеспособные: · 10 ⁹ %	3,87 ± 0,28	11,4 ± 0,34*	6,3 ± 0,2	12,1 ± 0,5*	3,5 ± 0,2 [^]
	59,2 ± 2,79	72,4 ± 1,5*	60,1 ± 2,2	69,5 ± 1,7*	57,1 ± 2,6 [^]
Лизосомальная активность нейтрофилов: %	18,24 ± 1,4	56,0 ± 2,3*	30,6 ± 1,12**	58,10 ± 2,3*	18,3 ± 1,3**
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	53,44 ± 1,7	37,9 ± 1,71*	42,12 ± 1,7	39,9 ± 1,71*	52,2 ± 1,7 [^]
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов	2,25 ± 0,16	1,6 ± 0,03*	2,0 ± 0,7	1,5 ± 0,08*	2,3 ± 1,1 [^]
НСТ-тест спонтанный: %	28,7 ± 1,4	49,3 ± 2,0*	36,7 ± 1,3**	49,7 ± 2,0*	30,7 ± 1,4 [^]
НСТ-тест индуцированный: %	52,5 ± 1,9	62,9 ± 2,0*	56,2 ± 1,9	63,8 ± 2,0*	56,5 ± 1,7 [^]
ФРН	2,1 ± 0,17	1,4 ± 0,1*	1,41 ± 0,2	1,4 ± 0,1*	2,9 ± 0,2 [^]

Примечание. Здесь и в табл. 2: сравнение между группами проведено по критерию Манна-Уитни.

* $p < 0,002$ — по отношению к показателям в группе здоровых;

** $p < 0,002$ — по отношению к показателям до лечения;

[^] $p < 0,002$ — по отношению к показателям основной группы после лечения группы «базисной терапии».

ТАБЛИЦА 2

Состояние гуморальных факторов цервикального секрета у женщин с хламидийно-герпетической микст-инфекцией при различных способах терапии

Показатель	Здоровые (n=50)	Базисная терапия (n=41)		Базисная терапия+тилорон (n=52)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ig A, г/л	0,67 ± 0,08	1,7 ± 0,2*	0,91 ± 0,03**	1,8 ± 0,2*	0,66 ± 0,06 [^]
Ig M, г/л	0,24 ± 0,03	0,23 ± 0,15	0,27 ± 0,02	0,3 ± 0,2*	0,26 ± 0,01**
Ig G, г/л	3,28 ± 0,3	5,4 ± 0,78*	3,7 ± 0,2**	5,1 ± 0,8*	3,06 ± 0,1 [^]
ИЛ-8, нг/мл	0,43 ± 0,11	11,4 ± 3,4*	5,48 ± 0,1**	12,7 ± 3,4*	4,9 ± 0,1 [^]
ИФН-γ, нг/мл	0,03 ± 0,003	0,012 ± 0,001*	0,02 ± 0,003**	0,01 ± 0,001*	0,03 ± 0,002 [^]
ИЛ-1α, нг/мл	3,31 ± 0,21	0,18 ± 0,03*	2,8 ± 0,2**	0,2 ± 0,05*	3,7 ± 0,21 [^]
РАИЛ-1, нг/мл	1,04 ± 0,09	2,62 ± 0,4*	1,2 ± 0,12**	2,6 ± 0,5*	1,1 ± 0,12 [^]
ФНО-α, нг/мл	19,22 ± 1,53	1,43 ± 0,41*	7,12 ± 1,54**	1,4 ± 0,51*	17,2 ± 1,5 [^]

метить, что при дальнейшем наблюдении у пациенток, получавших тилорон, в течение года не было рецидивов генитального герпеса, в группе же лечившихся по базисной схеме рецидив герпетической инфекции в течение года наблюдался дважды у 7,3%, 3 раза у 4,8% женщин.

Выводы

1. Использование иммуномодулятора тилорон является патогенетически обоснованным, безопасным

методом лечения при хламидийно-герпетической урогенитальной инфекции, способствующим эффективному и быстрому разрешению клинических симптомов, нормализации показателей мукозального иммунитета.

2. Рациональное применение иммуномодулирующей терапии способствует снижению риска развития рецидивов герпетической инфекции, что позволяет добиться существенного экономического эффекта и улучшает качество жизни пациентов. ■

Литература

- Абидов А.М., Эшбаев Э.Х., Файзиева Г.Б. Роли хламидийно-уреаплазменной инфекции в возникновении бесплодия. Первый Российский конгресс дерматовенерологов: тез. — СПб: 2003; 2: 87—88.
- Анчупане И.С., Милтиныш А.П. Смешанные хламидийные инфекции и их иммунокоррекция. Вестн. дерматол. венерол. 2000; 1: 28—30.
- Глазкова Л.К., Полканов В.С., Герасимова Н.М. Генитальная хламидийная инфекция: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, клиника и терапия: руководство для врачей. Екатеринбург: Изд-во Урал. мед. ин-та. 2004; 90.
- Кисина В.И., Колиева Г.Л., Рахматуллина М.Р. Клиническое значение и оптимальная терапия урогенитального хламидиоза у женщин. Consilium medicum. Дерматовенерология—2003; 5: 3: 154—158.
- Прилепская В.Н. Клиническая гинекология / под ред. В.Н. Прилепской// М:МЕДпресс-информ. 2007; 479.
- Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс; 2007.
- Якубович А.И. Корепанов А.Р. Урогенитальный хламидиоз. Иркутск. 2007; 108.
- Шперлинг Н.В., Венгерковский А.И., Шперлинг И.А. и др. Клиническая эффективность интерферонотерапии в лечении рецидивирующего генитального герпеса. Клин. дерматол. и венерол. 2010; 1: 69—72.
- Саразитдинова В.Ф. Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная). Клин. дерматол. и венерол. 2011; 3: 82—87.
- Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И. Генитальные вирусные инфекции. Руководство для венерологов. М: Бином. 2009; 208.
- Тихомиров А.Л. Урогенитальный хламидиоз. Смешанные инфекции урогенитального тракта. Брошюра практического врача. М: 2008; 30.
- Летяева О.И., Гизингер О.А., Долгушин И.И. Факторы местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией. Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. 2005; 5: 65—69.
- Летяева О.И., Гизингер О.А. Влияние Лавомакса на функции нейтрофилов цервикального канала у женщин с хламидийной инфекцией. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тез. науч. работ. Казань. 2009; 76.
- Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в общеврачебной практике Consilium medicum. Дерматовенерология. 2006; 8: 10: 65—67.
- Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. Life Sci 80 2007 (24—25): 2325—2329.
- Федотов В.П., Рыбалкин С.В., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. СПб: 2005; 80.

Изотопический ответ Вольфа

Ю.Е. Боровиков, Ю.К. Букин

Volf's isotopic response

Y.E. BOROVIKOV, Y.K. BUKIN

об авторах: ►

Ю.Е. Боровиков — врач-дерматовенеролог Областного кожно-венерологического диспансера, Калининград

Ю.К. Букин — главный врач ОГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Калининград

Термин «изотопический ответ» был предложен R. Wolf и соавт. в 1995 г. и означает развитие нового дерматоза на месте первичного, уже регрессировавшего и не имеющего прямого отношения к первому. В статье описываются суть феномена и наиболее значимые клинические случаи. Обсуждаются патогенетические механизмы: вирусная, иммунологическая, сосудистая, нейрогенная теория, а также концепция иммунокомпрометированного участка. Анализируются общность и разница изотопического ответа и изоморфного феномена Кебнера. Представлены два клинических наблюдения.

Ключевые слова: изотопический ответ Вольфа, опоясывающий лишай, иммунокомпрометированный участок, изоморфный феномен Кебнера.

The term of “isotopic response” was offered by R. Wolf and co-authors in 1995 and means the development of the new dermatosis at the place of already existing initial one, which has already regressed and is not directly referred to the first one. The article describes the essence of the phenomena and most important clinical cases. Such pathogenic mechanisms as viral, immunologic, vascular, neurogenic theory are being discussed, as well as the immunocompromised site concept. The commonality and the difference of the isotopic response and of the isomorphic Kobner's phenomenon are being analyzed. Two clinical cases are provided.

Key words: Volf's isotopic response, shingles, immunocompromised site, isomorphic Konber's phenomenon.

■ Развитие нового кожного заболевания непосредственно на месте другого, уже регрессировавшего дерматоза было впервые описано в 1955 г. R. Wyburn-Mason. Он сообщил о 26 случаях развития злокачественных опухолей на месте предшествовавших им высыпаний herpes zoster или herpes simplex [1]. За 30 последующих лет было описано еще семь подобных случаев. В 1985 г. R. Wolf и D. Wolf сообщили о двух пациентах 52 и 12 лет с развитием грибковой инфекции на месте регрессировавшего опоясывающего лишая [2].

В 1995 г. R. Wolf и соавт. [3] дали название этому феномену — «изотопический (от греческих iso — равный, topos — место) ответ Вольфа» и предложили внести этот термин в дерматологический глоссарий. Понятие «Wolf's isotopic response» было включено в Иллюстрированный словарь дерматологических эпонимов Стедмана. Введение термина »Wolf's isoto-

pic response» значительно облегчило работу в поисковых интернет-ресурсах благодаря более четкому определению и исчезновению путаницы с понятием радиоактивных изотопов.

По мнению R. Wolf и соавт., появление нового термина, классификация и обобщение информации должны были способствовать дальнейшему изучению главным образом механизмов, лежащих в основе изотопического ответа. Важными условиями, определяющими развитие изотопического ответа, были названы также внешне здоровая кожа или минимальные рубцовые изменения между первым и вторым кожным процессом и отсутствие экзогенных воздействий на очаг (механической травмы, ионизирующего излучения или химических веществ и т. д.).

К 1995 г. в научной литературе было описано 58 случаев, имевших отношение к данному феномену. R. Wolf и соавт. проанализировали имевшуюся в ли-

тературе информацию, сделав акцент на нозологию заболеваний, временных интервалах между изотопическими кожными процессами и локализации последних. Первым заболеванием у большинства пациентов был *herpes zoster*, в трех случаях — *herpes simplex*, в двух — ветряная оспа, в одном — тромбоз флебит. Вторым заболеванием, возникшим на месте первого, уже регрессировавшего, были в большинстве случаев карциномы (26 сообщений) и кольцевидная гранулема (16 случаев). Реже развивались саркома Капоши, микоз, ангиосаркома, лимфома, болезнь Бовена, саркоидоз, туберкулоидная гранулема, лейкома кожи, псевдолимфома, метастазы, акне.

Исследователи не выявили излюбленной локализации процесса. Интервал между первым и вторым заболеванием варьировал от нескольких дней до нескольких лет и не подчинялся никакой зависимости. R. Wolf и соавт. в своей работе представили восемь новых случаев изотопического ответа. Первым кожным процессом был *herpes simplex* или *herpes zoster*, вторым — бородавки, плоскоклеточный рак кожи, фурункулы, контактный дерматит, контагиозный моллюск.

В дальнейшем в научной медицинской литературе продолжали появляться сообщения о новых случаях развития изотопического ответа и попытки объяснения этого дерматологического феномена. В 2000 г. на страницах *Int J Dermatol* опубликовано сообщение о случае развития фолликулита, вызванного *Trichophyton rubrum*, на постгерпетическом рубце через 5 мес. после первичного дерматоза. Авторы сообщили об уникальной клинической и гистологической картине вторичного кожного процесса, протекающего по типу зоинофильного пустулезного дерматоза [4].

R. Sharma в 2003 г. описывает две клинические истории, в которых высыпания простого герпеса рецидивировали на рубцах от скрофулодермы. Очередной курс противотуберкулезного лечения неактивного первичного процесса привел в обоих случаях к прекращению рецидивов *herpes simplex* [5].

Z. Abraham и соавт. сообщили об изотопической диссеминированной кольцевидной гранулеме после многоформной экссудативной эритемы [6]. В 2006 г. M. Karakab и соавт. расценили развитие контагиозного моллюска в проекции прежде обожженной кожи как изотопический ответ [7]. У ребенка 3 лет был диагностирован контагиозный моллюск через 9 мес. после термического ожога II степени.

Случай гранулематозного фолликулита на постгерпетических рубцах описала группа авторов во главе с V. Fernandez-Redondo [8]. Авторы указали на детекцию вируса *varicella-zoster* методом ПЦР в очаге вторичного процесса, возникшего через 4 нед. после первого.

M. Lutz и соавт. сообщили о развитии красного плоского лишая на месте регрессировавшего опоясывающего лишая [9]. В наблюдении обращается вни-

мание на ширину полосы высыпаний, составляющую несколько сантиметров, в то время как обычно линейный вариант красного плоского лишая представлен полосами до 1—2 см. Авторы объясняют эту особенность более широким ареалом вовлечения периферических нервов и их ветвей в ходе первичного кожного процесса.

В статье D. Perry представлено наблюдение развития у пациентки 95-летнего возраста зостериформного красного плоского лишая, локализующегося унilaterально линейно в проекции C5 дерматома, как пример изотопического ответа [10]. Красный плоский лишай как вторичный процесс после перенесенного *herpes zoster* описал также A. Ghorpade [11]. Автор предостерегает от возможной ошибки в диагностике между вторым дерматозом и реактивацией первого, особенно в случае, если заболевания развиваются с очень коротким интервалом. Красный плоский лишай, представленный крупными аннулярными полициклическими элементами, возникшими после разрешившейся дерматофитии, описан также индийскими дерматологами [12].

Научный интерес представляет случай развития зостериформной очаговой склеродермии через 2 г. после перенесенного опоясывающего лишая у 45-летнего мужчины с ВИЧ-инфекцией, описанный испанскими учеными [13]. Развитие очаговой склеродермии с признаками склероатрофического лишая на постгерпетических рубцах описано A. Forschner и соавт. в 2005 г. [14]. Вирус *varicella-zoster* или прием противовирусных препаратов в наблюдении H-W. Lee и соавт. послужили вероятным триггером в развитии вторичного процесса — центробежной эритемы [15]. Линейный IgA-дерматоз на месте разрешившегося *herpes zoster* описал C. He [16].

Единственный случай развития вторичного кожного муциноза описан корейскими дерматологами [17]. Они предполагают, что повреждение нервных волокон и стимуляция фибробластов, вызванные вирусом *herpes zoster*, могут приводить к кожному муцинозу. Ослабление выраженности постгерпетической невралгии коррелировало в этом наблюдении с медленным разрешением муциноза.

Кольцевидная гранулема на месте регрессировавшего опоясывающего лишая у пациента, страдающего болезнью Ходжкина, развилась, по сообщению H. Sanli, после трансплантации аутологических стволовых клеток [18].

По мнению D. Watanabe и соавт., диагностировавших саркоидную реакцию на постгерпетическом рубце у пациента с миелодиспластическим синдромом, злокачественное заболевание крови или иммунная дисфункция у пациента могут влиять на развитие постгерпетических гранулематозных высыпаний [19].

Случай редкой унilaterальной формы розацеа в проекции правого тройничного нерва у турецкого па-

циента, перенесшего herpes zoster с совпадающей локализацией, описан E. Sezer [20]. E. Ruocco наблюдал развитие генитальных бородавок на месте разрешившегося генитального герпеса [21]. Представляет интерес и случай изотопического бовеноидного папулеза после herpes genitalis [22].

В 2009 г. V. Ruocco и соавт. предприняли попытку классификации вторичных дерматозов, возникших на месте разрешившихся herpes zoster или herpes simplex [23]. Описанные на тот момент 169 случаев были разделены на гранулематозные реакции (кольцевидная гранулема, саркоидоз) — 56 случаев, злокачественные опухоли (рак молочных желез, базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, ангиосаркома, саркома Капоши) — 32 случая, дисиммунные реакции (красный плоский лишай, склероатрофический лишай, реакция трансплантат против хозяина, IgA-линейный дерматоз) — 22 случая, инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные) — 15 случаев, смешанные (акнеформные высыпания, псориаз, муциноз, розацеа, псевдолимфома) — 44 случая.

Наблюдение Chuan-I Liu и Che-Hao Hsu, опубликованное в 2010 г., касается развития лейкемии кожи с локализацией на striae distensae у женщины 60 лет [24]. Химиотерапия идарубицином и цитарабином в течение 3 нед. привела к разрешению вторичного кожного процесса.

По данным на апрель 2011 г., в литературе описано 176 случаев изотопического ответа Вольфа, хотя предполагается, что этот феномен встречается значительно чаще [25]. Последнее сообщение, датированное маем 2011 г., представляет появление комедонов на месте регрессировавшего опоясывающего лишая [26].

Isotopic nonresponse (в переводе с английского — изотопическое отсутствие ответа) — еще один термин, предложенный R. Wolf и соавт. Это состояние характеризуется отсутствием сыпи вторичного дерматоза на месте другого предшествовавшего и уже регрессировавшего кожного заболевания. Примером может служить отсутствие элементов сыпи диффузного контактного дерматита, токсического эпидермального некролиза или диффузной Т-клеточной лимфомы на месте регрессировавшего опоясывающего лишая [23].

Механизмы, приводящие к развитию второго кожного заболевания, остаются неизвестными [27]. К возможным этиологическим факторам причисляют вирусный, иммунологический, нейрогенный, сосудистый, а также развитие locus minoris resistentiae или иммунокомпрометированного участка.

Вирусная инфекция нередко определяется путем ПЦР-диагностики в очагах изотопического дерматоза, как правило, в случаях короткого интервала между процессами (до 4—5 нед. после перенесенного herpes zoster) [28]. Предполагается, что вирус может изменять местный кожный иммунитет и вызывать атипич-

ную реакцию гиперчувствительности замедленного типа к гликопротеинам вируса herpes zoster (gp I, gp II) или к тканевому антигену, поврежденному вирусом, с формированием аннулярных, саркоидных и туберкулоидных гранулем, псевдолимфом, экземы или приводит к иммунной супрессии с развитием рака кожи, бактериальных, грибковых или вирусных инфекций [29, 30].

В последние годы возрастает число доказательств тесного взаимодействия нервной и иммунной систем [31]. Постгерпетическая нейроиммунная дисрегуляция, возможно, является важной ступенью в развитии изотопического ответа. Герпесиндуцированное повреждение чувствительных нервных волокон кожи может провоцировать локальный нейропептидный дисбаланс: выделение нейромедиаторов приводит к аномальному нейроиммунному взаимодействию и нарушенному иммунному ответу. Сосудистые изменения, возникшие на фоне первичного воспалительного дерматоза, возможно, также являются кофактором развития изотопического ответа. Феномен Вольфа нередко развивается у лиц с иммуносупрессией (у пациентов с раком, лимфомой, лейкемией или ВИЧ-инфекцией) [13].

Некоторые исследователи объясняют изотопический ответ с позиции locus minoris resistentiae — зоны пониженной резистентности, т. е. части органа, структуры, которая в силу генетических или приобретенных особенностей наиболее чувствительна к воздействию этиологического фактора заболевания (микроорганизма и/или токсина) [24].

Более современной является концепция иммунокомпрометированного участка, предложенная V. Ruocco и соавт. в 2009 г. [23]. Согласно этой концепции, различные клинические события (герпетическая инфекция, радиационный дерматит, солнечные или термические ожоги, механические травмы, вакцинация или хронический лимфостаз) могут выборочно повреждать и иммунологически маркировать участок кожи, подвергнутый этому воздействию. После прекращения действия этиологического фактора пораженный регион может представляться клинически нормальным, но его «иммунологическое поведение» часто остается скомпрометированным навсегда. Иммунокомпрометированный участок становится слабым местом (ахиллесовой пятой), более склонным к развитию оппортунистических инфекций, опухолей или иммунологических заболеваний.

Следует также упомянуть о другом, более известном феномене, касающемся уникального ответа кожи и локализации кожного процесса, — изоморфном ответе (реакции). В 1872 г. на 50-м ежегодном съезде Силезского общества национальной культуры выдающийся немецкий дерматолог Генрих Кебнер впервые описал этот феномен, получивший в дальнейшем его имя.

Феномен Кебнера характеризуется появлением морфологических элементов того же заболевания на новом месте после предшествующей травмы кожи и является патогномоничным для ряда кожных заболеваний, в первую очередь для псориаза. Изотопический ответ Вольфа — развитие кожного заболевания непосредственно на месте разрешившегося предшествующего. Второе заболевание при этом должно быть новым и не иметь прямого отношения к первому. Однако в случае многоочагового системного заболевания (лимфома, саркома Капоши, лекарственная аллергия, системные заболевания соединительной ткани, вирусные инфекции) трудно интерпретировать появление сыпи на месте, например, разрешившегося опоясывающего лишая или рожи. В подобной ситуации допустимо предположить сочетание изотопического и изоморфного феноменов [32].

Вместе с тем если рассматривать феномен Кебнера и Вольфа с точки зрения теории иммунокомпromетированного региона, то изотопический и изоморфный ответ имеют общий знаменатель. Оба эти состояния развиваются на поврежденном или иммуномодифицированном участке кожи, который становится иммунокомпromетированным.

Представление нового феномена, аналогичного, но не идентичного описанному более века назад Кебнером, демонстрирует значимость морфологических находок и оригинальных идей в развитии дерматологии. В эру генетических, иммунологических и молекулярно-биологических исследований самым важным инструментом в дерматологии по-прежнему остается глаз дерматолога.

В качестве иллюстрации мы хотим представить два собственных клинических наблюдения.

Больной В., 6 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже груди, левого плеча, которые возникли около 2 нед. назад. Родители пациента отрицают подобные высыпания в прошлом. В анамнезе — термический ожог кожи груди, левого плеча III степени и аутотрансплантация кожи 2,5 г. назад, острый тонзиллит, грипп.

При дерматологическом осмотре (рис. 1) на коже груди слева, левого плеча определяются папулы белого цвета 2—4 мм в диаметре, округлые, с четкими границами, пупковидным вдавлением в центре. При надавливании на элемент происходит выделение белой кашицеобразной массы. Папулы расположены в проекции предшествовавшего ранее термического ожога кожи и аутотрансплантата, преимущественно на границе здоровая кожа — аутотрансплантат. На коже груди и левого плеча имеются также гипертрофические послеожоговые рубцы без белых папул на поверхности. Высыпания отсутствуют на других участках кожи больного и у членов его семьи.

Пациент соматически здоров. По результатам лабораторного исследования (общий анализ крови, об-



Рис. 1. Контагиозный моллюск на месте разрешившегося термического ожога кожи у пациента 6 лет

щий анализ мочи, биохимический анализ крови, серологическое исследование на ВИЧ-инфекцию) патологии не выявлено. При микроскопии отделяемой массы при окраске по Гимзе определяются внутриклеточные цитоплазматические включения — моллюсковые тельца.

У пациента диагностирован контагиозный моллюск с локализацией в зоне аутотрансплантата кожи после термического ожога кожи груди и левого плеча. Произведен кюретаж элементов контагиозного моллюска. При дальнейшем наблюдении в течение 6 мес. рецидивов заболевания не отмечалось.

По нашему мнению, данное клиническое наблюдение следует рассматривать в свете концепции иммунокомпromетированного участка. Папулы контагиозного моллюска возникли исключительно на иммунокомпromетированном предшествовавшим термическим ожогом и операцией по аутотрансплантации участке кожи, который стал более чувствительным к воздействию вируса контагиозного моллюска вследствие местных иммунных изменений. Контагиозный моллюск в представленном наблюдении не распространялся за пределы зоны предшествовавшего ожога и не был выявлен у других членов семьи, что лишний раз подтверждает правильность нашего предположения.

В обзоре литературы мы уже упомянули статью «Molluscum contagiosum on region of burned skin: Wolf's isotopic response», в которой М. Karakab и соавт. [7] описали подобный нашему клинический случай и интерпретировали последний как проявление изотопического ответа Вольфа. Однако важным условием, определяющим развитие феномена Вольфа, является отсутствие воздействия на очаг экзогенных факторов (химических веществ, ионизирующего излучения, механических травм, ожогов кожи и т. д.). В связи с этим клинический случай, описанный нами, и наблюдение М. Karakab и соавт. следует рассматривать как иллюстрацию теории иммунокомпromетированного участка в целом, но не феномена изотопического ответа в частности.



Рис. 2. Зостериформный красный плоский лишай на месте регрессировавшего опоясывающего лишая у пациентки 57 лет

Больная С., 57 лет, обратилась с жалобами на зудящие высыпания на коже поясницы справа. Считает себя больной около 1 мес., при этом число элементов сыпи постепенно увеличивалось в течение первых 2 нед. заболевания. Из анамнеза — опоясывающий лишай в проекции L_{IV} — L_V дерматомов справа (herpes zoster duplex) 5 мес. назад, в связи с чем принимала ацикловир 800 мг 5 раз в день перорально в течение 10 дней. Патологический процесс на коже регрессировал в течение 4 нед., оставив минимальные рубцовые изменения. Ощущения жжения и покалывания сохранялись в очаге до 2 мес. Из перенесенных заболеваний отмечает также ветряную оспу в возрасте 10 лет, краснуху, хронический гастрит, хронический холецистит. Больная отрицает прием лекарственных препаратов с момента окончания лечения herpes zoster.

При дерматологическом осмотре (рис. 2) на коже спины и боковой поверхности живота в проекции L_{IV} — L_V дерматомов справа определяются плоские, блестящие, гладкие папулы многоугольной формы диаметром до 3 — 7 мм красного цвета с фиолетовым оттенком. При смазывании вазелиновым маслом определяется сетка Уикхема. Прослеживается тенденция к линейному расположению элементов по ходу двух соседних поясничных дерматомов L_{IV} и L_V. При осмотре слизистых полости рта и половых органов, кожи волосистой части головы, ногтей патологии не выявлено.

В соматическом статусе, по результатам лабораторного исследования (общий анализ крови, сахар крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови, серологическое исследование на вирус гепатита В и С, ВИЧ-инфекцию), патологии не обнаружено. Гистологическое исследование типичного элемента сыпи выявило гиперкератоз, гипергранулез, неравномерный акантоз, коллоидные тельца, дегенерацию базально-клеточного слоя эпидермиса, полосовидный воспалительный инфильтрат в верхнем слое дермы.

Больной поставлен диагноз красного плоского лишая с унилатеральной (зостериформной) локализацией на коже спины и боковой поверхности живота в проекции L_{IV} — L_V дерматомов справа, изотопический ответ Вольфа. Назначен клобетазола пропионат (Дермовейт) наружно дважды в день с положительной клинической динамикой.

Данное клиническое наблюдение расценивается нами как классический пример феномена Вольфа: на месте одного, регрессировавшего, кожного заболевания (в данном случае — опоясывающего лишая) спустя несколько месяцев возник другой, вторичный, дерматоз — красный плоский лишай. Наше предположение подтверждается зостериформным характером высыпаний lichen ruber planus, отсутствием клинических проявлений последнего на других участках кожи и на слизистых оболочках.

Мы наблюдаем ту же особенность клинических проявлений линейного красного плоского лишая, развивающегося на месте herpes zoster, что и M. Lutz и соавт. в своей статье, опубликованной в 1997 г. [9]: более широкую полосу высыпаний зостериформного lichen ruber planus, связанную, вероятно, с зоной иннервации поврежденного вирусом нерва и его ветвей.

В процессе работы над статьей мы не нашли упоминаний об изотопическом ответе Вольфа в отечественной медицинской литературе. Наше сообщение восполняет этот пробел и служит делу дальнейшего совершенствования профессионального навыка дерматолога «читать и понимать кожу», в том числе умения диагностировать и интерпретировать дерматологические феномены. ■

Литература

- Wyburn-Mason R. Malignant change arising in tissues affected by herpes. *British Medical Journal* 1955; 2: 1106—1109.
- Wolf R, Wolf D. Tinea in a site of healed herpes zoster. *Int J Dermatol* 1985; 24: 539.
- Wolf R, Brenner S, Ruocco V et al. Isotopic response. *Int J Dermatol* 1995; 34: 341—348.
- Tüzün Y, İşçimen A, Gökşügür N. et al. Wolf's isotopic response: *Trichophyton rubrum* folliculitis appearing on a herpes zoster scar. *Int J Dermatol* 2000; 39(10): 766—8.
- Sharma RC, Sharma NL, Mahajan V. et al. Wolf's isotopic response: herpes simplex appearing on scrofuloderma scar. *Int J Dermatol* 2003; 42(8): 664—6.
- Abraham Z, Feuerman EJ, Schafer I. et al. Disseminated granuloma annulare following erythema multiforme minor. *Australasian J Dermatol* 2000; 41(4): 238—41.
- Karakab M, Durdu M, Ozbilen A. Molluscum contagiosum on region of burned skin: Wolf's isotopic response. *J EADV* 2006; 20(8): 1014—1016.

8. Fernández-Redondo V, Amrouni B, Varela E. et al. Granulomatous folliculitis at sites of herpes zoster scars: Wolf's isotopic response. *JEADV* 2002; 16(6): 628—30.
9. Lutz ME, Perniciaro C, Lim KK. Zosteriform lichen planus without evidence of herpes simplex virus or varicella-zoster virus by polymerase chain reaction. Report of two cases. *Acta Dermato-Venereologica* 1997; 77: 491—492.
10. Perry D, Fazel N. Zosteriform lichen planus. *Dermatology Online Journal* 2006; 12(5): 3.
11. Ghorpade A. Wolf's isotopic response—lichen planus at the site of healed herpes zoster in an Indian woman. *Int J Dermatol* 2010; 49(2): 234—5.
12. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Chatterjee G. et al. Wolf's isotopic response: large annular polycyclic lichen planus occurring on healed lesions of dermatophytosis. *JEADV* 2009; 23(3): 355—6.
13. López N, Alcaraz I, Cid-Mañas J. et al. Wolf's isotopic response: zosteriform morphea appearing at the site of healed herpes zoster in a HIV patient. *JEADV* 2009; 23(1): 90—2.
14. Forschner A, Metzler G, Rassner G. et al. Morphea with features of lichen sclerosis et atrophicus at the site of a herpes zoster scar: another case of an isotopic response. *Int J Dermatol* 2005; 44(6): 524—5.
15. Lee HW, Lee DK, Rhee DY et al. Erythema annulare centrifugum following herpes zoster infection: Wolf's isotopic response? *BJD* 2005; 153(6): 1241—3.
16. He C, Xu H, Xiao T et al. Localized linear Ig A dermatosis induced by UV light treatment for herpes zoster. *Int J Dermatol* 2007; 46: 500—502.
17. Kim MB, Jwa SW, Ko HC et al. A case of secondary cutaneous mucinosis following herpes zoster: Wolf's isotopic response. *Int J Dermatol* 2009; 48(2): 212—4.
18. Sanli HE, Kocuyigit P, Arica E et al. Granuloma annulare on herpes zoster scars in a Hodgkin's disease patient following autologous peripheral stem cell transplantation. *JEADV* 2006; 20(3): 314—7.
19. Watanabe D, Kuhara T, Ishida N. et al. Sarcoid tissue reaction on herpes zoster scars in a myelodysplastic syndrome patient: Wolf's isotopic response. *JEADV* 2009; 23(4): 475—7.
20. Sezer E, Koseoglu RD, Filiz N. Wolf's isotopic response: rosacea appearing at the site of healed herpes zoster. *Australasian J Dermatol* 2006; 47(3): 189—91.
21. Ruocco E. Genital warts at the site of healed herpes proenitalis: the isotopic response. *Int J Dermatol* 2000; 39: 705—706.
22. Ruocco E, Tripodi Cutri F, Baroni A. Bowenoid papulosis at the site of prior herpes genitalis. *SKINmed* 2004; 3: 347—349.
23. Ruocco V, Brunetti G, Puca RV et al. The immunocompromised district: a unifying concept for lymphoedematous, herpes-infected and otherwise damaged sites. *JEADV* 2009; 23(12): 1364—73.
24. Chuan-I Liu, Che-Hao Hsu Leukaemia cutis at the site of striae distensae: an isotopic response? *Acta Dermato-Venereologica* 2010; 90(4): 422—423.
25. Wolf R, Wolf D, Ruocco E et al. Wolf's isotopic response. *Clin Dermatol* 2011; 29(2): 237—40.
26. Sanchez-Salas MP. Appearance of comedones at the site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. *Int J Dermatol* 2011; 50(5): 633—4.
27. Ruocco V, Ruocco E, Ghersetich I et al. Isotopic response after herpesvirus infection: an update. *JAAD* 2002; 46(1): 90—4.
28. Ruocco E, Baroni A, Cutri FT et al. Granuloma annulare in a site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. *JEADV* 2003; 17(6): 686—688.
29. Schena D, Barba A, Chierogato C. Granulomatous folliculitis as a manifestation of post-herpetic isotopic response. *JEADV* 2001; 15: 473—5.
30. Gibney MD, Nahass GT, Leonardi CL. Cutaneous reactions following herpes zoster infections: report of three cases and a review of the literature. *BJD* 1996; 134: 504—9.
31. Ruocco V, Ruocco E, Brunetti G et al. Achilles heel in dermatology. *JEADV* 2010; 24: 1119—1121.
32. Wolf R, Lotti T, Ruocco V. Isomorphic versus isotopic response: data and hypotheses. *JEADV* 2003; 17: 123—125.

Первый опыт работы школы здоровья для пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем

В.В. Думченко, Э.К. Садирова

First experience of health school work for patients, suffering from health transmitted diseases

V.V. DUMCHENKO, E.K. SADIROVA

об авторах: ►

В.В. Думченко — к.м.н., заслуженный врач России, главный врач Областного кожно-венерологического диспансера, Астрахань

Э.К. Садирова — зав. отделением медицинской профилактики Областного кожно-венерологического диспансера, Астрахань

Представлены первые результаты работы школы здоровья для пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Показана значимость обучающей профилактической программы, адресованной пациентам с ИППП.

Ключевые слова: **ИППП, профилактика, школа здоровья для пациентов.**

Presents first results of work of health school for patients, suffering from sexually transmitted diseases. The significance of the training prophylactic program, addressed to patients with sexually transmitted diseases.

Key words: **sexually transmitted diseases, prophylactics, health school for patients.**

■ Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), имеют большие социальные и экономические последствия и оказывают влияние практически на все стороны жизни современного общества.

В настоящее время в Российской Федерации сохраняется благоприятная тенденция к снижению заболеваемости ИППП [1]. Определенный вклад в улучшение эпидемиологической ситуации по ИППП вносит профилактическая работа с населением.

Экономическая эффективность профилактических мероприятий общеизвестна и доказана. Активно и своевременно применяемые профилактические меры требуют меньше затрат по сравнению с финансовыми вложениями в диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с ИППП. Экономический анализ результатов крупных профилактических программ, проводимых в нашей стране и за рубежом, показывает высокую эффективность гигиенического обучения и воспитания населения. Так, реализация медико-социальных программ укрепления здоровья среди взрослого населения обеспечивает соотношение затрат и полученного материального эффекта как 1:7, а при осуществлении хорошо спланированных долгосрочных мероприятий по формированию модели правильного сексуаль-

ного поведения у подростков и молодежи, направленных на профилактику ИППП и ВИЧ-инфекции, данное соотношение составляет 1:14 [2, 3]. Это доказывает важность и решающее значение образовательного компонента в профилактических мероприятиях.

В возникновении ИППП существенную роль играет образ жизни, в частности сексуальное поведение. К сожалению, уровень информированности наших граждан по многим аспектам сохранения здоровья, вопросам профилактики ИППП, полового просвещения, личной гигиены все еще остается крайне низким [4]. Раннее начало половой жизни, поздняя обращаемость за медицинской помощью, повторные случаи заражения, игнорирование диспансерного наблюдения после лечения, сокрытие источников заражения и половых контактов — перечень факторов, отягчающих эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ИППП. Немаловажно отметить, что большинство из них можно предотвратить.

В настоящее время в нашей стране в соответствии с положительным опытом зарубежных стран все большее внимание уделяется информационным и информационно-мотивационным технологиям профилактического консультирования, таким как беседы с отдельны-

ми пациентами и группами больных, школы здоровья для пациентов [2, 5]. По аналогии с существующими школами для больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, бронхиальной астмой в дерматовенерологической практике создаются и успешно работают школы здоровья для больных атопическим дерматитом, псориазом, ИППП. Эффективность групповых обучающих программ способствует их широкому распространению как действенных и экономически оправданных нелекарственных методик. Главной целью обучения является формирование у больных мотивации на изменение своего поведения, образа жизни, выработка новых жизненных установок и правильного понимания сути своего заболевания, возможностей терапии и профилактики. При таком подходе обеспечивается снижение «личной беспомощности» пациентов в отношении своего заболевания с одновременным повышением их уверенности в успешном решении проблем со здоровьем [5—8].

В Астраханском областном кожно-венерологическом диспансере обучение больных ИППП организовано согласно приказу главного врача и положению о школе здоровья для пациентов с ИППП, разработанному отделением медицинской профилактики (ОМП). В положении детально изложены цели, задачи, регламентирующая нормативно-правовая и распорядительная документация, указаны три этапа обучения (базисный, развивающий, совершенствующий), основные принципы работы, алгоритм проведения занятий, а также критерии оценки эффективности работы школы. Образовательная программа школы здоровья для пациентов с ИППП включает 4 занятия продолжительностью 40—60 мин, с конкретной тематикой: «Общая характеристика ИППП», «Нозологические формы ИППП», «ВИЧ-инфекция. Варианты рискованного поведения (наркомания, курение, алкоголизм)», «Вопросы профилактики ИППП». Каждое занятие проводится по специально разработанной программе с использованием как готовых видеоматериалов (Городской центр медицинской профилактики, Санкт-Петербург), так и видеоматериалов, самостоятельно подготовленных ОМП, наглядных пособий, с обязательным анкетированием пациентов, активным обсуждением темы занятия с последующим закреплением полученных знаний, мотивационных установок и отработкой навыков.

За период с 21.07.2011 г. по 31.08.2011 г. в школе здоровья прошло обучение 50 пациентов стационарных отделений диспансера (26 мужчин и 24 женщины), получавших лечение по поводу ИППП. Распределение обучающихся по возрасту было следующим: до 18 лет — 1, от 18 до 20 лет — 6, от 21 года до 30 лет — 27, от 31 года до 40 лет — 4, от 41 года до 50 лет — 4, старше 50 лет — 8 пациентов. Основной контингент слушателей — 34 (68%) человека (20 мужчин и 14 женщин) составляли молодые люди в возрасте до 30 лет.

На первом занятии проводили анкетирование слушателей с целью определения социального положения и уровня знаний об ИППП. Результаты анкетирования выявили, что постоянных половых партнеров имели 17 (34%) человек: в официальном браке состояли 11 (22%) обследованных, в гражданском браке — 6 (12%). Большинство слушателей — 41 (82%) больной имели среднее образование, 7 человек (14%) — высшее и 2 (4%) — неполное среднее. Анкетирование определило следующий «социальный портрет» слушателя — это молодой человек до 30 лет, не состоящий в браке и имеющий среднее образование. Мужчины чаще, чем женщины, отмечали в анамнезе наличие повторных случаев заражения ИППП (11: 3), что, возможно, свидетельствует о большей их открытости. 84% слушателей (20 мужчин и 22 женщины) проявили интерес к информации об ИППП и вопросам полового просвещения. Однако часть больных (6 мужчин и 2 женщины) никогда не интересовались данным вопросом и не проявляли осторожности в отношении ИППП, при этом у половины из них отмечались повторные случаи заражения.

На основные вопросы, свидетельствующие об уровне осведомленности в отношении заражения, клиники, лечения и профилактики ИППП, были получены следующие ответы. Просьба перечислить известные ИППП у 16 (32%) слушателей вызвала затруднение, ни один из них не назвал ни одного заболевания. На вопрос о путях заражения ИППП ни один из слушателей не дал правильного ответа в полном объеме, неполный ответ был получен от 35 слушателей (17 мужчин и 18 женщин), неправильный ответ (указали в качестве пути передачи укусы кровососущих насекомых, пользование общим санузлом, ванной и бассейном) — 15 слушателей (10 мужчин и 5 женщин). На вопрос о неполовых путях передачи ИППП ответили «не знаю» 13 слушателей (6 мужчин и 7 женщин), неверно ответили 12 опрошенных (10 мужчин и 2 женщины), неполно ответили 20 человек (7 мужчин и 13 женщин): указали только бытовой путь передачи 13 пациентов, указали другие неполовые пути передачи кроме бытового, 7 человек, правильно ответили 5 слушателей (3 мужчин и 2 женщины). Следует сказать, что только 2 пациентки получили достоверную информацию о путях передачи ИППП от врачей (акушеров-гинекологов). На вопрос об иммунитете после перенесенных ИППП 22 (44%) слушателя ответили правильно, 17 (34%) обучающихся продемонстрировали отсутствие знаний по данному вопросу, причем у 8 из них ИППП были выявлены не впервые, 11 (22%) слушателей не сомневались в формировании у них иммунитета после перенесенных ИППП. На вопрос о застрахованности от заражения ИППП 13 (26%) слушателей затруднились с ответом, 9 (18%) опрошенных ошибочно считали себя застрахованными от ИППП, остальные 28 (56%) человек были убеждены в отсутствии «страховки» от зара-

жения. На вопрос о путях снижения риска заражения ИППП только 11 (22%) пациентов ответили правильно, остальные 39 (78%) человек дали неполный ответ, причем 17 (34%) слушателей не указали барьерный путь защиты, а 13 (26%) больных не отнесли к риску заражения случайные половые связи.

Из 50 слушателей обучение в полном объеме прошли 45 человек, 5 пациентов (сельские жители) не завершили курс обучения по причине выписки из стационара. Итоговое анкетирование показало, что все 45 (100%) слушателей дали правильные ответы на вопросы о путях передачи и снижении рисков заражения ИППП. Полученные результаты свидетельствуют о доступности и правильном понимании предложенного материала. Все обучающиеся высказались о достаточном объеме и интересном изложении информации. 38 (84%) слушателей отметили, что узнали для себя много нового и полезного, а 7 (16%) человек «развлекли некоторые собственные мифы». Все слушатели высказали мнение, что предложенная форма обуче-

ния интересна и информативна, уровень комфортности оценен как «очень комфортно» и «комфортно», и только один слушатель дал оценку «малокомфортно». Следует подчеркнуть, что занятия в школе здоровья позволяют создать доверительные и доброжелательные отношения с персоналом лечебного учреждения и нацеливают больных на соблюдение режима и правильное проведение лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий.

Выводы

1. Работа школы здоровья выявила низкую осведомленность и информированность у пациентов стационарных отделений Астраханского ОКВД по поводу ИППП, а также большой интерес к достоверной информации.

2. Школа здоровья для пациентов с ИППП — удобная форма образования и обучения, направленная на успех лечебного процесса, реабилитацию, улучшение качества жизни пациентов и профилактику ИППП в дальнейшем. ■

Литература

1. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. Вест. дерматол. и венерол. 2010; 5: 4—21.
2. Оганов Р.Г., Хальфин Р.А. Руководство по медицинской профилактике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Никитин Ю.П., Чернышев В.М. Руководство для средних медицинских работников. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
4. Ковтунова В.А. Комплексное медико-социальное исследование особенностей организации выявления и течения сифилиса у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: 2011; 17.
5. Львов А.Н., Косцова Т.Б., Цыкин А.А. Школа атопика — новая форма работы с больными атопическим дерматитом. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005; 5: 66—69.
6. Иванов Ю.А., Щербо А.П., Мишкин И.А. Гигиеническое образование и воспитание населения, должностных лиц и работников. СПб.: Инновационный центр «Эдиция»; 2010.
7. Косцова Т.Б. Совершенствование терапии, профилактики и психореабилитации больных атопическим дерматитом в процессе разработки групповых обучающих программ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2008; 24.
8. Иванов О.Л., Львов А.Н., Косцова Т.Б. Школа для больных атопическим дерматитом: новая реабилитационная обучающая программа. Врач. 2007; 2: 56—58.

Ихтиоз Арлекина (плод Арлекина): описание случая

А.Н. Беликов, В.И. Альбанова, Л.Ф. Комлева, В.А. Гольченко

Harlequin ichthyosis (harlequin fetus): case description

A.N. BELIKOV, V.I. ALBANOVA, L.F. KOMLEVA, V.A. GOLCHENKO

об авторах:

А.Н. Беликов — главный врач ГБУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»
 В.И. Альбанова — проф. кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
 Л.Ф. Комлева — зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»
 В.А. Гольченко — студентка 5-го курса Московского государственного медико-стоматологического университета

Приведено наблюдение ихтиоза Арлекина у девочки, дожившей до 4-месячного возраста. Представлены результаты патологоанатомического исследования. Описаны диагностические критерии, обсуждаются вопросы пренатальной диагностики и возможности лечения.

Ключевые слова: **ихтиоз Арлекина, плод Арлекина, ихтиозиформная эритродермия, генерализованный кератоз.**

Harlequin ichthyosis was observed at a girl, who managed to survive till 4 months age. Results of postmortem examination were presented. Diagnostic criteria were described, issues of prenatal diagnostics and treatment opportunities are being discussed.

Key words: **Harlequin ichthyosis, harlequin fetus, ichthyosiform erythroderma, generalized keratosis.**

■ Ихтиоз Арлекина (плод Арлекина, ихтиоз плода, злокачественная кератома) относится к редким тяжелым заболеваниям из группы ихтиозиформных эритродермий с аутосомно-рецессивным типом наследования. Кожа новорожденного при этом заболевании покрыта роговым панцирем, состоящим из толстых роговых щитков серо-черного цвета, толщиной до 1 см, гладких или зазубренных, разделенных бороздами и трещинами («рыбья чешуя»). Рот растянут, открыт, нос и ушные раковины деформированы, веки вывернуты, брови отсутствуют, конечности укорочены, деформированы, с контрактурами. Ребенок рождается мертвым или умирает через несколько часов или дней после рождения от дыхательной, сердечной, почечной недостаточности или присоединившейся инфекции. Патоморфологически заболевание представляет собой пролиферативный гиперкератоз. В связи с

крайней редкостью заболевания приводим наше наблюдение ихтиоза Арлекина.

Девочка Б.О. родилась 10.06.10 в Обнинске Калужской области от молодых (оба 1989 г. рождения) здоровых родителей, не имеющих профессиональных вредностей. Беременность первая, протекала с угрозой прерывания в 12, 29 и 32—33 нед. гестации, пиелонефритом, анемией. Роды на гестационном сроке 34 нед., при рождении масса 2600 г, длина 47 см, окружность головы 33 см, окружность груди — 32 см. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов.

Состояние ребенка при рождении тяжелое: кожа в виде панциря, недоразвитие кистей и стоп, открытый «рыбий» рот, сросшиеся с черепом ушные раковины (рис. 1). В родильном доме проводилась гормональная, антибактериальная, симптоматическая терапия, в возрасте 6 дней ребенок переведен в детскую боль-



Рис. 1. Девочка с ихтиозом Арлекина, 6-й день жизни.

Тотальное поражение кожи — серый роговой панцирь, пронизанный глубокими трещинами, открытый «рыбий» рот, сросшиеся с черепом ушные раковины, выраженный эктропион

ницу. При поступлении тотальное поражение кожи — бело-серый роговой панцирь, пронизанный глубокими трещинами с некрозами. Рот открыт, кисти и стопы деформированы, нарушено отведение в руках и ногах. Легкие и сердце без грубой патологии, систолический шум над всей областью сердца, частота дыхания — 54 в минуту, частота сердечных сокращений — 150 в минуту. Практически отсутствуют рефлексy, нистагмические движения роторные, хаотические движения языком, менингеальные симптомы отрицательные.

Данные обследования:

Общий анализ крови на 8-й день жизни (в 4 мес. жизни): Нb 169 (104) г/л, эр. $4,83(3,57) \cdot 10^{12}/л$, тр. 683 (1047) $\cdot 10^9 /л$, л. $20,5 (8,5) \cdot 10^9 /л$, п. 2 (12)%, с. 70 (60)%, э. 0 (0)%, лимф. 26 (26)%, мон. 2 (2)%, СОЭ не определялась (2) мм/ч.

Группа крови АВ (IV) резус-положительная.

Биохимический анализ крови на 7-й день жизни (в 4 мес. жизни): общий белок 50 (–) г/л, мочеви́на 3,2 (1,7) ммоль/л, холестерин 2,9 (–) ммоль/л, билирубин общий 10,5 (5,2) ммоль/л, калий 5,4 (4,9) ммоль/л, кальций 2,4 (2,5) ммоль/л, аланинаминотрансфераза 14 (26) Е/л, аспартатаминотрансфераза 12 (20) Е/л, щелочная фосфатаза 210 (–) Е/л, альфа-амилаза 20 (4) Е/л, глюкоза 3,8 (–) ммоль/л, креатинкиназа — (–), серомукоид 1 (–) ед., тимоловая проба 12 (–) ед., С-реактивный белок — (18) ед.

Исследование крови на хламидиоз 17.06.10; *S. trachomatis* IgG отрицательные, на цитомегаловирус 17.06.10: IgG 0,3 МЕ/мл, avidность 76%; на анти-ВИЧ-антитела, HBsAg 05.10.10: не обнаружены; на анти-НСV-антитела от 05.10.10 г.: положительный, IgM не обнаружены.

Хромосомный анализ 13.08.10: кариотип 40XX. Заключение: кариотип нормальный женский.

Анализ мочи общий 17.06.10 и 05.10.10: реакция щелочная, глюкоза, белок, эпителий плоский сплошь, лейкоциты 2—3 в поле зрения, слизь.

Анализ кала 17.06.10: обнаружены жир нейтральный, детрит.

Посев кала на дизентерийную группу, сальмонеллез и условно-патогенную флору: 16.06.10 обнаружены *Candida khesei*, 06.07.10 — не обнаружены. Бактерии тифо-паратифозной и дизентерийной групп не выделены.

Посевы отделяемого из левого глаза 16.06.10: диплококк обильный рост; из правого глаза 16.06.10: *S. epidermidis* обильный рост, чувствительность к гентамицину, диксимицину, цефотаксиму, 20.07.10: *S. epidermidis* обильный рост, чувствительность к гентамицину, оксациллину, цефотаксиму; из носа 16.06.10: диплококк обильный рост; из зева 16.06.10: *Enterococcus* обильный рост; с элементов на коже 16.06.10: диплококк обильный рост, из пупка 16.06.10: диплококки обильный рост.

УЗИ органов брюшной полости и почек 03.08.10: патологии не выявлено, 02.09.10: деформация желчного пузыря, двусторонняя пиелозктазия.

УЗИ тазобедренных суставов 03.08.10: дисплазия сустава справа — тип 2А, незрелость сустава слева.

Нейросонография 03.08.10: без патологии, 02.09.10: кровоток по ЦДК обычный, ткань мозга структурна, борозды и извилины сглажены, боковые желудочки по 3 мм.

ЭхоКГ 03.08.10: Сердце 4-камерное, размеры предсердий и желудочков в пределах нормы. Толщина миокарда желудочков до 4 мм (N), межжелудочковой перегородки до 3,5 мм, без аномальных зон кровотока. В зоне проекции овального окна кровоток определяется, ширина функционирующего просвета до 5 мм. Кровоток через атриовентрикулярные клапаны без видимых изменений. Аортальное отверстие на уровне фиброзного кольца 7 мм. Четко не удалось вывести легочную артерию.

Гастрография 21.09.10: без патологии.

Консультации дерматолога 16.06.10: диагноз «Врожденный ихтиоз аутосомно-рецессивный, «плод Арлекина»; окулиста 30.06.10: ОУ—выворот век, роговицы зеркальные, 20.09.10: ОУ плавающие, взгляд не фиксирует, глазное дно вывести не удалось; хирурга 09.07.10: умеренные разгибательные контрактуры суставов за счет основного заболевания, ограничение отведения бедер, подозрение на дисплазию тазобедренных суставов, 18.07.10: диагноз «Короткая уздечка языка» (подрезана). Осматривалась в динамике неврологом, дерматологом, хирургом.

Клинический диагноз: врожденный ихтиоз, тяжелая форма, аутосомно-рецессивный тип, плод Арлекина, дисплазия соединительной ткани, первичный иммунодефицит, формирование множественных контрактур конечностей, недоношенность на сроке 34 не-

дели. Внутритрубная гипотрофия II степени, белково-энергетическая недостаточность III степени. Задержка психомоторного развития. Анемия II степени смешанной этиологии. Врожденная аномалия: деформация желчного пузыря. Двусторонняя пиелозктазия.

Уход: первые 12 дней содержание в кувезе, постепенный переход на палатный режим, поддержание стерильной среды вокруг ребенка: стерильные пеленки, одноразовые увлажняющие салфетки, гигиенические ванны с гелем для мытья Эмолиум, обработка кожи стерильным растительным маслом, кремом и эмульсией для тела Эмолиум.

Питание: адекватное из расчета 120—130 ккал на 1 кг массы тела с учетом срыгивания (смеси «Нестожен», «Пре-НАН», «Малютка», антирефлюксная смесь «Нутрилон», «Бифидус»), питье: 5% глюкоза, отвары трав.

Лечение: инфузионная терапия через линеомат и микроструйно: 10% альбумин № 4, свежемороженая плазма АВ (IV) Rh (+) № 2, аминовен № 2, глюкозосолевые растворы — 10% глюкоза, раствор Рингера. Иммунотерапия: иммуноглобулин внутримышечно № 5, ректальные свечи виферон непрерывным курсом в течение 4 мес. Гормонотерапия: преднизолон вну-

тривенно и внутримышечно из расчета 2—5 мг на 1 кг массы тела в сутки с постепенным снижением дозы до 2 мг/кг. Антибактериальная терапия: цефтазидим из расчета 200 мг/кг массы тела по 200 мг 3 раза в день внутримышечно 10 дней; цефтриаксон 3 курса в максимальной дозировке внутривенно и внутримышечно, фортум, сумамед, гентамицин внутрь. Ферментотерапия: панкреатин, креон, мезим-форте постоянно со сменами препаратов. Витамины и метаболиты: Мультиабс, витамин В₆ внутримышечно, витамин D₃, 20% элькар, витамины А и Е длительно повторными курсами. Биопрепараты: бифидумбактерин, бифидумбактерин-форте, линекс курсами по 14—15 дней постоянно. Препараты калия и кальция — аспаркам, глюконат кальция внутривенно и внутримышечно. Фосфалюгель в связи со срыгиванием по 1/2 чайной ложки 3 раза в день постоянно с 06.09.10. Пипольфен в каплях внутрь повторными курсами, Мальтофер в связи с анемией.

Местная терапия: обработка кожи различными смягчающими мазями несколько раз в день, смазывание масляными растворами витаминов А и Е.

В течение более 3 мес. стационарного лечения панцирь на коже сменился крупнопластинчатым шелуше-



а



б



в

Рис. 2. Та же больная, через 3 мес. стационарного лечения.

Панцирь на коже сменился крупнопластинчатым шелушением, кожа стала розовой (а), уменьшился эктропион (б), деформация ушных раковин (в)

нием, некрозы исчезли, кожа стала розовой (рис. 2). Динамики со стороны неврологического статуса не отмечалось, наблюдались упорные срыгивания, рвота постоянного характера, отсутствие прибавки массы тела. Несмотря на проводимую терапию у девочки прогрессировала белково-энергетическая недостаточность до III степени. Внезапно 27.10.10 развились срыгивание, обильный стул, острая дыхательная недостаточность, состояние резко ухудшилось. Несмотря на проведение реанимационных мероприятий, в тот же день девочка умерла в возрасте 4 мес.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: врожденный ихтиоз. Осложнения основного заболевания: интерстициальная и очаговая ацинарная гнойная пневмония, отек легких и головного мозга. Акцидентальная инволюция вилочковой железы 4-й степени. Кахексия. Сопутствующие заболевания: нет.

Заключение: смерть Б.О., возраст 4 мес., наступила от врожденного ихтиоза при явлениях пневмонии, кахексии.

Данные гистологического исследования кожи (аутопсийный материал). Массивный акантоз с равномерным удлинением эпидермальных выростов, гиперпаракератоз, местами с расположенными субкорнеально скоплениями нейтрофильных гранулоцитов и образованием небольших абсцессов (рис. 3). Роговые пробки в устьях волосяных фолликулов. В верхней части эпидермиса небольшое расширение межклеточных промежутков, зернистый слой отсутствует, в шиповатом встречаются отдельные нейтрофильные гранулоциты. Дермо-эпидермальная граница четкая. В сосочковом слое сосуды резко расширены, заполнены эритроцитами, периваскулярные и диффузные

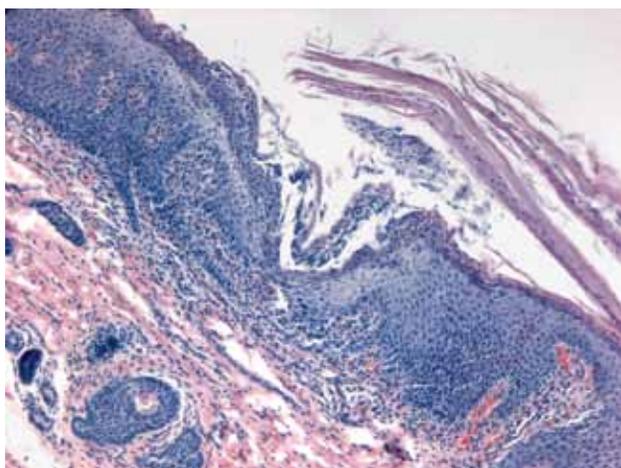


Рис. 3. Фрагмент кожи. Массивный акантоз с удлинением эпидермальных выростов, гиперпаракератоз со скоплениями нейтрофильных гранулоцитов под роговым слоем. Здесь и на рис. 4: окраска гематоксилином и эозином. x 100

лимфогистиоцитарные инфильтраты в сосочковом и верхней части сетчатого слоев (рис. 4). Пролiferация фибробластов. Придатки кожи — волосяные фолликулы и потовые железы сохранены, сальных желез в препарате нет.

Данные гистологического исследования других органов: интерстициальная и очаговая ацинарная гнойная пневмония, акцидентальная инволюция вилочковой железы 4-й степени, дистрофия паренхиматозных органов, отек головного мозга.

Обсуждение

Ихтиоз Арлекина (Harlequin ichthyosis) — общепринятый в зарубежной литературе термин, обозначающий самую тяжелую разновидность генерализованного кератоза. Название «Арлекина» объясняется выражением лица новорожденного (широко открытый рот, напоминающий улыбку клоуна). В отечественной литературе чаще это состояние обозначается «плод Арлекина».

Первое описание ихтиоза плода было сделано в 1750 г. священником из Южной Каролины: «Во вторник, 5 апреля 1750 г. я пошел посмотреть на очень страшного ребенка, родившегося накануне ночью... Кожа его была сухой, твердой, потрескавшейся во многих местах и напоминала рыбу чешую. Рот был очень большой и широко открытый... Руки и ноги выглядели раздутыми, закрученными и с трудом раздвигались...». Термин «заболевание кожи в виде рыбьей чешуи» был предложен лондонским дерматологом Е. Wilson в 1842 г. К настоящему времени в медицинской литературе описано около 100 случаев заболевания. Подробно описаны клинические при-

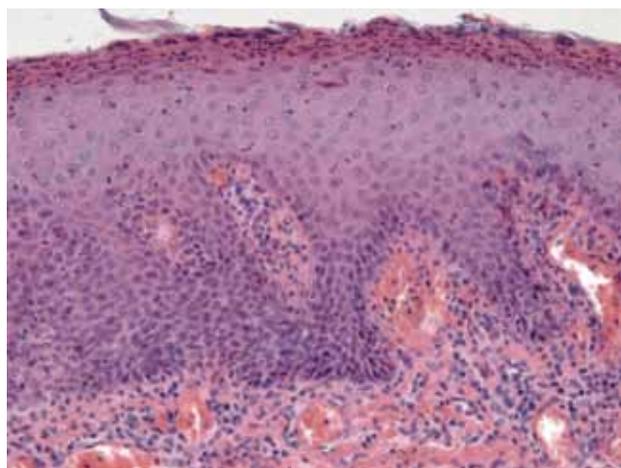


Рис. 4. Фрагмент кожи. Сосуды сосочкового слоя дермы расширены, заполнены эритроцитами, периваскулярные и диффузные лимфо-гистиоцитарные инфильтраты в сосочковом и верхней части сетчатого слоев. x 400

знаки заболевания: кожа значительно утолщена с крупными, блестящими пластинками гиперкератотических чешуек и глубокими трещинами между ними; выраженный эктропион, края верхних и нижних век вывернуты; ушные раковины могут быть маленькими и рудиментарными или отсутствовать; со стороны губ отмечается экслабиум и фиксированный в открытом положении рот; возможно развитие гипоплазии носа и эрозий крыльев носа; конечности заключены в толстый, гиперкератотический панцирь, имеются сгибательные контрактуры предплечий, голеней и пальцев, подвижность конечностей мала или отсутствует, возможно формирование кольцевидных перетяжек, ведущих к отечности и даже гангрене, гипоплазии пальцев рук и ног, описана полидактилия; отмечается дисрегуляция температуры тела, поскольку утолщенная кожа препятствует нормальному потоотделению и терморегуляции, дети не переносят нагревание (приводит к повышению температуры тела); ограничение расширения грудной клетки может вызывать респираторные нарушения, гиповентиляцию; дегидратация от избыточной потери воды может вызывать тахикардию и уменьшение мочеиспускания; метаболические нарушения могут вызвать эпилептические припадки, которые могут стать признаком сепсиса или гипоксии, в свою очередь гиперкератоз ограничивает спонтанные движения, делая неврологическую оценку затрудненной [1].

В доступной отечественной литературе описаний случаев плода Арлекина нам выявить не удалось.

Генетический дефект к настоящему времени известен, его установили в 2005 г. — это мутация в гене *ABCA12*, расположенном на 2-й хромосоме [2]. *ABCA12* — ключевая молекула в регуляции дифференцировки кератиноцитов и транспорте специфических протеаз, связанных с отшелушиванием рогового слоя [3]. Она регулирует транспорт липидов из кератиноцитов в ламеллярные гранулы на границе зернистого и рогового слоя эпидермиса [4]. Внеклеточные липиды необходимы для осуществления барьерной функции кожи и нормального отшелушивания рогового слоя.

В недавнем прошлом заболевание всегда приводило к летальному исходу. Сейчас известны случаи выживания детей, у которых развивался в последующем один из типов рецессивных ихтиозиформных эритродермий. Выживание стало возможным благодаря улучшению условий ухода, питания и введения в терапевтическую практику системных ретиноидов. В описанном нами случае также благодаря содержанию ребенка в стерильных условиях, интенсивному лечению и уходу удалось продлить жизнь девочки до 4 мес. Обычно причиной смерти становятся инфекции, особенно легочные (как и в описанном случае). Предрасполагающим фактором легочного инфицирования служит недостаточная вентиляция легких, связанная с

наличием кожного панциря, ограничивающего движения грудной клетки.

Ретиноиды назначают с первой недели жизни, рекомендуют ацитретин в начальной дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сутки. Из литературы известно успешное лечение тигазоном (1 мг/кг в сутки) и изотретиноином (роаккутан; 0,5 мг/кг в сутки). Улучшалось не только состояние кожи, отмечалось уменьшение проявлений эктропиона и экслабиона [5]. S. Rajjapat и соавт. [6], собравшие сведения о 45 пациентах, сообщают, что выжило 83% из тех, кому назначались системные ретиноиды, в то время как среди тех, кому они не назначались, 76% умерли. Описаны случаи, когда заболевание протекает настолько тяжело, что смерть наступает в первые часы и дни жизни, когда ретиноиды даже не успевают назначить [7—9].

Особую проблему в лечении и уходе представляет собой слизистая оболочка глаз в состоянии эктропиона. Постоянно существует опасность ее высыхания и инфицирования, поэтому в течение дня многократно увлажняют слизистую оболочку стерильными глазными каплями [10]. Опубликовано сообщение об успешном хирургическом лечении эктропиона у 6-недельного мальчика с ихтиозом Арлекина [11].

Так как ихтиоз Арлекина представляет собой неизлечимое заболевание, остро встают вопросы возможности пренатальной диагностики. Если в семье уже был случай рождения ребенка с этим заболеванием, при последующей беременности можно провести ДНК-диагностику, а также исследование биоптата кожи плода. Для дородовой ДНК-диагностики заболевания у плода берут ворсины хориона (плодной оболочкой) на 9—11-й неделе беременности (максимально — до 12-й), взятие материала проводится амбулаторно под местной анестезией. Опасность самопроизвольного прерывания беременности при исследовании минимальна. Возможен также ДНК-анализ клеток амниотической жидкости, полученной путем амниоцентеза в более поздние сроки (17—20 нед. беременности).

Для патоморфологической диагностики материалом служит биоптат любого участка кожи плода, полученный при фетоскопии в 20—23 нед. беременности. Материал изучают с помощью светового и электронного микроскопа. При световой микроскопии обнаруживают гиперкератоз, расширенные устья волосяных фолликулов с роговыми пробками. Данные неспецифичны и недостаточно четко выражены для постановки пренатального диагноза, поэтому прибегают к электронной микроскопии — выявляют отсутствие ламеллярных телец в межклеточном пространстве на границе зернистого и рогового слоев эпидермиса, большое количество плотных гранул в верхней части мальпигиева слоя, крупные вакуоли с периферически расположенными, крупными митохондриями с везикулярными или мембранозными кристами. Исследование нельзя провести на более ранних сроках бере-

менности, поскольку до 20 нед. гестации эпидермис недостаточно дифференцирован, чтобы оценить кератинизацию [1, 12].

Согласно данным современной литературы, возможна пренатальная УЗИ-диагностика ихтиоза Арлекина. Впервые об эхографических признаках врожденного ихтиоза сообщили W. Watson и L. Mabee в 1995 г. У пациентки 24 лет, которая родила двух детей с врожденным ихтиозом, при тщательном ультразвуковом исследовании, проведенном в 21 нед. беременности, патологических изменений у плода не было выявлено. При повторном обследовании в 30 нед. беременности было отмечено фиксированное положение верхних конечностей и фиксированный открытый рот. Спустя 3 нед. произошли спонтанные преждевременные роды. Ребенок родился с характерными признаками врожденного ихтиоза и умер через 24 ч. Появив-

шиеся в последние годы аппараты для трехмерного УЗИ позволяют лучше рассмотреть лицо плода и выявить главный УЗИ-признак — широко раскрытый рот, а также диффузное шелушение кожи, контрактуры пальцев, уплощенные рудиментарные ушные раковины, гипоплазию носа, эктропион и макроглоссию [13, 14]. По мнению A. Bongain и соавт. [13], обычная двухмерная эхография не всегда позволяет точно установить характерные изменения лица плода, но при подозрении можно направить беременную женщину в специализированный центр на трехмерную эхографию. Все перечисленные признаки хорошо видны только в III триместре беременности, хуже — в конце II триместра беременности, поэтому предлагается в более ранние сроки ориентироваться на другие эхографические признаки, например соотношение длины стопы и бедра [15]. ■

Литература

1. Au S., Prendiville J. (2004). *Medicine Specialties > Dermatology > Pediatric Diseases*. Retrieved Jan. 20, 2004 from <http://www.emedicine.com/derm/topic192.htm>
2. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y., Sakai K. et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005; 115(7): 1777—1784.
3. Thomas A. C., Tattersall D., Norgett E.E., et al. Premature Terminal Differentiation and a Reduction in Specific Proteases Associated with Loss of ABCA12 in Harlequin Ichthyosis. *Am J Pathol* 2009; 174(3): 970—978.
4. Akiyama M. The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(2): 107—112.
5. Chan Y.C., Tay Y.K., Tan L.K., et al. Harlequin ichthyosis in association with hypothyroidism and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Dermatol* 2003; 20(5): 421—6.
6. Rajpopat S., Moss C., Mellerio J. et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011; 147(6): 681—6.
7. Larguèche K., Lâarif Z., Ajroud C., Oueslati H. Malignant keratoma: Harlequin fetus. *Rev Med Brux* 2009; 30(1): 52—4.
8. Akhdari N., Ouladsiad M., Aboussad A., Amal S. Harlequin ichthyosis. *Skinmed* 2010; 8(6): 371—2.
9. Habib A., Pasha W., Raza N., Hameed A. Harlequin ichthyosis in two siblings. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21(8): 503—5.
10. Hazuku T., Yamada K., Imaizumi M. et al. Unusual protrusion of conjunctiva in two neonates with harlequin ichthyosis. *Case Report Ophthalmol* 2011; 2(1): 73—7.
11. Khan R., Arora S., El-Hindy N., Chang B.Y. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS* 2009; 13(4): 415—6.
12. Shimizu A., Akiyama M., Ishiko A., et al. Prenatal exclusion of harlequin ichthyosis; potential pitfalls in the timing of the fetal skin biopsy. *Br J Dermatol* 2005; 153(4): 811—4.
13. Bongain A., Benoit B., Ejnes L., et al. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1): 82—5.
14. Basgul A.Y., Kavak Z.N., Guducu N., et al. Prenatal diagnosis of congenital harlequin ichthyosis with 2D, 3D, and 4D ultrasonography. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(3): 283—5.
15. Suresh S., Vijayalakshmi R., Indrani S., Lata M. Short foot length: a diagnostic pointer for harlequin ichthyosis. *J Ultrasound Med* 2004; 23(12): 1653—7.

Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина в терапии пиодермий

А.В. Самцов, А.В. Стаценко, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Чаплыгин

Comparative research of clinical efficiency of 3% tetracycline ointment and 2% of mupirocin ointment in pyoderma therapy

A.V. SAMTSOV, A.V. STATSENKO, V.R. HAIRUTDINOV, A.V. CHAPLYGIN

об авторах: ▶

А.В. Самцов — д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
А.В. Стаценко — д.м.н., зам. по клинической работе зав. кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
В.Р. Хайрутдинов — к.м.н., асс. кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
А.В. Чаплыгин — к.м.н., врач-дерматовенеролог кожно-венерологического отделения «ФГУ 442 Окружной военный клинический госпиталь», Санкт-Петербург

Пиодермии — инфекционные заболевания кожи, преобладающие в структуре заболеваемости военнослужащих всех категорий ВС РФ. Выбор оптимального этиотропного препарата при лечении гнойничковых заболеваний осуществляется с учетом данных о чувствительности возбудителей. Мупироцин — топическое антибактериальное средство, активность которого эквивалентна таковой пероральных антибиотиков.

Цель — сравнительная оценка эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина (Супироцин) в лечении больных пиодермиями.

Материал и методы. Обследованы 60 пациентов с первичными пиодермиями, которым до начала и после курса лечения проводилось бактериологическое исследование отделяемого эрозий. Больные получали монотерапию топическим антибактериальным средством 2 раза в сутки: в 1-й группе — 2% мазью мупироцина, во 2-й группе — 3% мазью тетрациклина. После регресса высыпаний оценивали сроки и эффективность лечения.

Результаты. Топическая антибактериальная терапия пиодермий 2% мазью мупироцина более эффективна, чем 3% мазью тетрациклина, — 40 (100%) больных против 16 (80%) больных, ($p < 0,01$). Использование 2% мази мупироцина позволяет существенно уменьшить сроки лечения больных с гнойничковыми заболеваниями кожи по сравнению с применением 3% мази тетрациклина ($8,1 \pm 1,8$ и $12,2 \pm 3,2$ суток соответственно, $p < 0,01$). Мазь мупироцина 2% обладает высокой клинической эффективностью и может быть рекомендована для терапии больных пиодермиями.

Ключевые слова: **пиодермии, мазь мупироцина, мазь тетрациклиновая, наружная терапия.**

Pyodermas are infectious skin diseases, prevailing in morbidity patterns of all categories of RF military men. The optimal etiotropic substance for the treatment of pustular diseases is carried out, while taking into consideration the data on exciters' sensitivity. Mupirocin is a topical antibacterial substance, which activity is equivalent to the activity of peroral antibiotics

Target — comparative evaluation of the efficiency of 3% of tetracycline ointment and 2% of mupirocin ointment (supirocin) in the treatment of patients with pyoderma.

Material and methods. 60 patients with initial pyodermas were examined, before and after the course of treatment the bacteriological research of erosions' secretion was performed. Patients were undergoing the monotherapy with topical antibacterial substance 2 times a day: 2% mupirocin ointment in the 1st group and — 3% of tetracycline ointment in the 2nd group. After the regress of eruptions terms and efficiency of the treatment were assessed.

Results. The topical antibacterial therapy of pyodermas with 2% mupirocin ointment is more effective than with 3% tetracycline ointment, — 40 (100%) of patients against 16 (80%) of patients, ($p < 0,01$). The use of 2% mupirocin ointment allows to decrease considerably terms of treatment of patients with pustular skin diseases in comparison with application of 3% tetracycline ointment ($8,1 \pm 1,8$ and $12,2 \pm 3,2$ days accordingly, $p < 0,01$). 2% mupirocin ointment has got high clinical efficiency and can be recommended for the therapy of patients with pyodermas.

Key words: **pyodermas, mupirocin ointment, tetracycline ointment, local therapy.**

■ Пиодермии (гнойничковые болезни) — инфекционные заболевания кожи, развивающиеся в результате внедрения в нее возбудителей — патогенных пиококков, наиболее частыми из которых являются представители родов *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Enterococcus*. В структуре заболеваемости военнослужащих всех категорий ВС РФ пиодермии традиционно преобладают над другими дерматозами. Их доля у военнослужащих по призыву в 2010 г. составила 66,8% от болезней XII класса (уровень заболеваемости — 77,28‰), у военнослужащих по контракту — 60,2% (уровень заболеваемости — 23,21‰). В развитых странах на инфекции кожи и мягких тканей приходится 1/3 всех инфекционных заболеваний. Гнойничковые болезни являются наиболее частой причиной обращения к врачу. Пиодермии занимают первое место среди всех дерматозов, составляя от 17 до 60% всех случаев [1—3].

Несмотря на значительные успехи клинической микробиологии, этиотропная терапия, по крайней мере на начальном этапе лечения больных пиодермиями, остается эмпирической и, вероятно, будет таковой в обозримом будущем. Основой схем назначаемой терапии являются данные о природной чувствительности к антибактериальным препаратам наиболее вероятных возбудителей. В последние годы роль патогенных микроорганизмов возросла не столько из-за их широкого распространения, сколько из-за приобретения ими устойчивости к подавляющему большинству доступных антибактериальных препаратов [3, 4]. В ряде случаев терапевтический эффект могут оказать лишь антибиотики, относящиеся к принципиально новым классам. Грамотрицательные микроорганизмы, являясь возбудителями инфекций кожи и подвергаясь искусственной селекции при неадекватной антибиотикотерапии, представляют резервуар для развития ряда грозных заболеваний: внебольничных и нозокомиальных бактериемий, эндокардитов, пневмоний, эмпием, маститов, абсцессов, флегмон, септических бурситов. Особую актуальность в настоящее время приобретает распространение резистентности стафилококков. До недавнего времени эти возбудители характеризовались высоким уровнем природной чувствительности к подавляющему большинству антибактериальных препаратов. В последние годы отмечается формирование у стафилококков антибиотикорезистентности [5, 6].

В настоящее время доказано, что при лечении неосложненных ограниченных пиодермий в большинстве случаев целесообразно применять только топические антибактериальные лекарственные препараты. Лекарственные средства для наружного применения удобны при использовании, их легче дозировать, чем препараты для перорального приема. При возможности выбора метода лечения многие пациенты отдали бы предпочтение наружной терапии. Значительные изменения происходят в спектре средств наружной

терапии гнойничковых заболеваний кожи. Использование традиционных анилиновых красителей, эритромициновой и тетрациклиновой мазей — малоэффективно, акридиновых красителей — токсично, фурацилин часто вызывает аллергические реакции и также малоэффективен. На смену этим препаратам приходят новые лекарственные средства — топические антибиотики. Так, во многих странах за стандарт местной терапии пиодермий, в том числе и вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (meticillin-resistant *Staph. aureus*, MRSA), принят препарат мупироцин [7, 8].

Мупироцин — вещество природного происхождения, полученный из культуры *Pseudomonas fluorescens*. Мупироцин высокоэффективен в отношении стрептококков, стафилококков и ряда других патогенных микроорганизмов, его антибактериальная активность эквивалентна таковой пероральных антибиотиков. После 10 лет применения во всем мире устойчивость возбудителей к этому препарату выявляют с частотой менее 1%. Мупироцин практически не всасывается с поверхности здоровой кожи ($\leq 0,24\%$). Всасывание увеличивается при наличии нарушения целостности кожного покрова, при этом мупироцин создает высокие и стабильные концентрации в поверхностных слоях кожи. Еще одна важная особенность антимикробного спектра мупироцина — низкая активность *in vitro* против представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.*), которые являются естественным защитным барьером макроорганизма [9, 10].

Целью исследования была сравнительная оценка эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина (Супироцин) в лечении больных пиодермиями.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 пациентов в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст $26,7 \pm 3,3$ года) с первичными пиодермиями, в том числе 43 (72%) мужчины и 17 (28%) женщин. Из них у 23 (38%) больных был установлен диагноз импетиго, у 20 (33%) — фолликулит, у 9 (15%) — остиофолликулит, у 3 (5%) — эктима, у 3 (5%) — фурункул и у 2 (3%) — вульгарный сикоз. Длительность заболевания составляла от 1 до 7 дней. Все пациенты в случайном порядке были разделены на две группы в соотношении 2:1, при этом в 1-ю вошли 40 больных, во 2-ю — 20.

Всем пациентам до начала и после курса лечения проводилось бактериологическое исследование отделяемого эрозий (забор осуществлялся с участка кожи площадью 1 см^2). Материал в стерильных пробирках с транспортной средой AMIES доставляли в лабораторию в течение 24 ч. с соблюдением рекомендованного температурного режима. Посев бактериологического материала проводили количественным методом

на питательную среду (кровяной агар) с последующей инкубацией в течение 24—48 ч. при температуре 35 °С. Идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии со стандартными лабораторными методиками [11]. Патогенные микроорганизмы и условно-патогенные в высоком титре расценивались как этиологически значимые.

В обеих группах все больные в виде монотерапии 2 раза в сутки применяли топическое антибактериальное средство: в 1-й группе — 2% мазь мупироцина, во 2-й группе — 3% мазь тетрациклина. Клинические проявления заболевания оценивались в ходе исследования по следующим симптомам: наличие пустул/фликтен, выраженность гиперемии, воспалительной инфильтрации, отека тканей, болезненности, развитие регионарного лимфаденита (лимфангита). Суммарная оценка сроков и эффективности лечения устанавливалась по следующим критериям: клиническое выздоровление, улучшение, отсутствие эффекта. Лечение продолжалось до наступления клинического выздоровления или вынесения заключения о неэффективности антибактериального препарата.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы «Statistica-6.0» (StatSoft, Inc).

Результаты

Проведенное микробиологическое исследование показало, что микробный состав отделяемого эрозий представлен преимущественно культурами *Staph. aureus* — у 34 (56,7%) больных, *Str. pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А) — у 14 (23,3%) больных и *Staph. haemolyticus* — у 5 (8,3%) больных. Обсемененность кожи этими возбудителями составила 48,2 (26,5—75,3), 27,3 (19,4—46,7) и 22,3 (14,5—35,5) КОЕ/см² соответственно (см. таблицу).

Анализ результатов бактериологического исследования, проведенного после окончания лечения, показал, что в группе больных, получавших 2% мазь мупироцина, патогенные возбудители *Str. pyogenes* и *Staph. haemolyticus* не обнаружены, частота высевания *Staph. aureus* — 3 (7,5%) пациента, уменьшилась в 7,5 раза по сравнению с исходной, обсемененность *Staph. aureus* — 4,6 (2,4—7,2) КОЕ/см² снизилась более чем в 10 раз. У 36 (90%) пациентов в 1-й группе после лечения на коже высевался *Staph. epidermidis* в количестве 8,8 (4,6—13,2) КОЕ/см².

В группе больных, применявших 3% мазь тетрациклина, микробный пейзаж кожи был представлен патогенными возбудителями *Staph. aureus* — у 9 (45%) пациентов, *Str. pyogenes* — у 3 (15%), *Staph. haemolyticus* — у 2 (10%), *Staph. saprophyticus* — у 1 (5%) пациента, *Enterococcus faecalis* — у 1 (5%) больного; условно-патогенными (сапрофитными) *Staph. epidermidis* — у 4 (20%) пациентов и *Staph. saprophyticus* — у 1 (5%) больного. При этом обсемененность *Staph. aureus* составила 28,7 (16,1—45,3) КОЕ/см², *Staph. haemolyticus* — 13,5 КОЕ/см², *Str. pyogenes* — 11,3 КОЕ/см².

В ходе исследования в обеих группах не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений. Оценка динамики симптомов заболевания у пациентов обеих групп в ходе лечения показала более высокую скорость разрешения высыпаний и наступления выздоровления у больных, получавших терапию 2% мазью мупироцина (Супироцин) по сравнению с пациентами, применявшими 3% мазь тетрациклина. Сроки разрешения симптомов пиодермий представлены на рис. 1.

Оценку клинической эффективности топической антибактериальной терапии проводили на 5, 10 и 15-е сутки лечения. Анализ результатов лечения по-

ТАБЛИЦА

Микробиологический состав и количество микроорганизмов в отделяемом эрозий больных с пиодермиями до и после лечения

Микроорганизмы	До лечения		После лечения			
	КОЕ/см ² , $X(x_{25}-x_{75})$	частота, %	мупироцин		тетрациклин	
			КОЕ/см ² , $X(x_{25}-x_{75})$	частота, %	КОЕ/см ² , $X(x_{25}-x_{75})$	частота, %
<i>Staph. aureus</i>	48,2 (26,5—75,3)	56,7	4,6 (2,4—7,2)	7,5	28,7 (16,1—45,3)	45,0
<i>Str. pyogenes</i>	27,3 (19,4—46,7)	23,3	—	—	11,3	15,0
<i>Staph. epidermidis</i>	—	—	8,8 (4,6—13,2)	90,0	12,0 (9,5—14,5)	20,0
<i>Staph. haemolyticus</i>	22,3 (14,5—35,5)	8,3	—	—	13,5	10,0
<i>Staph. saprophyticus</i>	32,5	3,3	6,0	2,5	14,0	5,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,0 (7,5—12,5)	6,7	—	—	8,0	5,0
<i>Escherichia coli</i>	11,0	1,7	—	—	—	—

Примечание. X — медиана, $x_{25}-x_{75}$ — 25-й и 75-й процентиль.

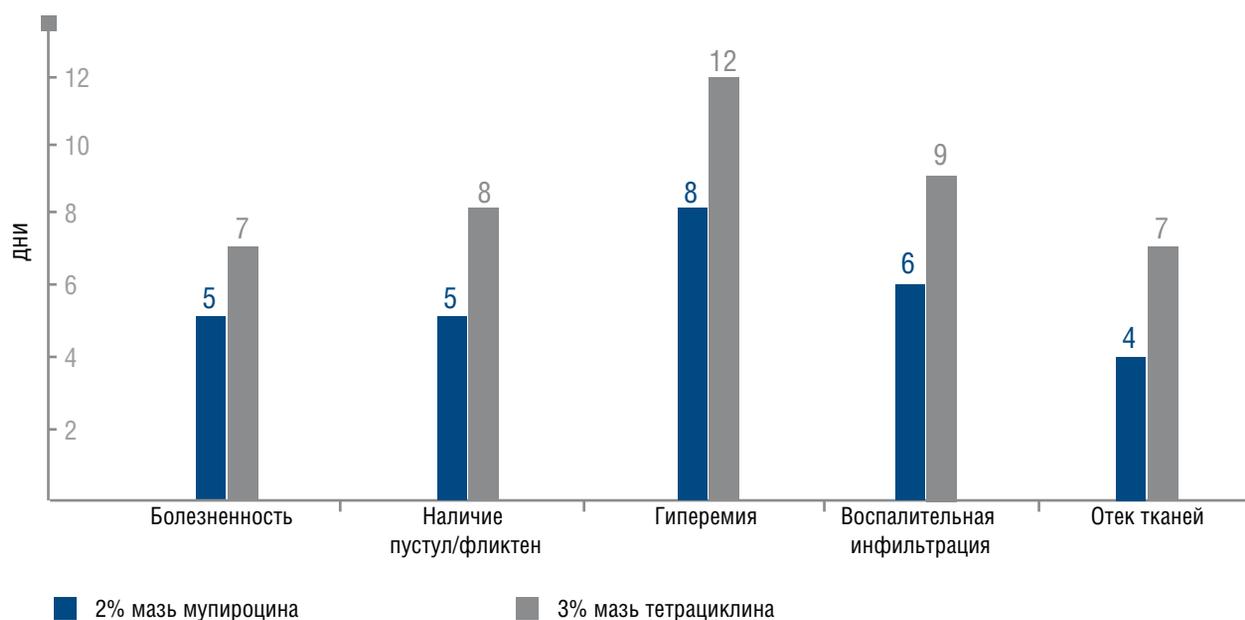


Рис. 1. Сроки разрешения симптомов пиодермий в сравниваемых группах

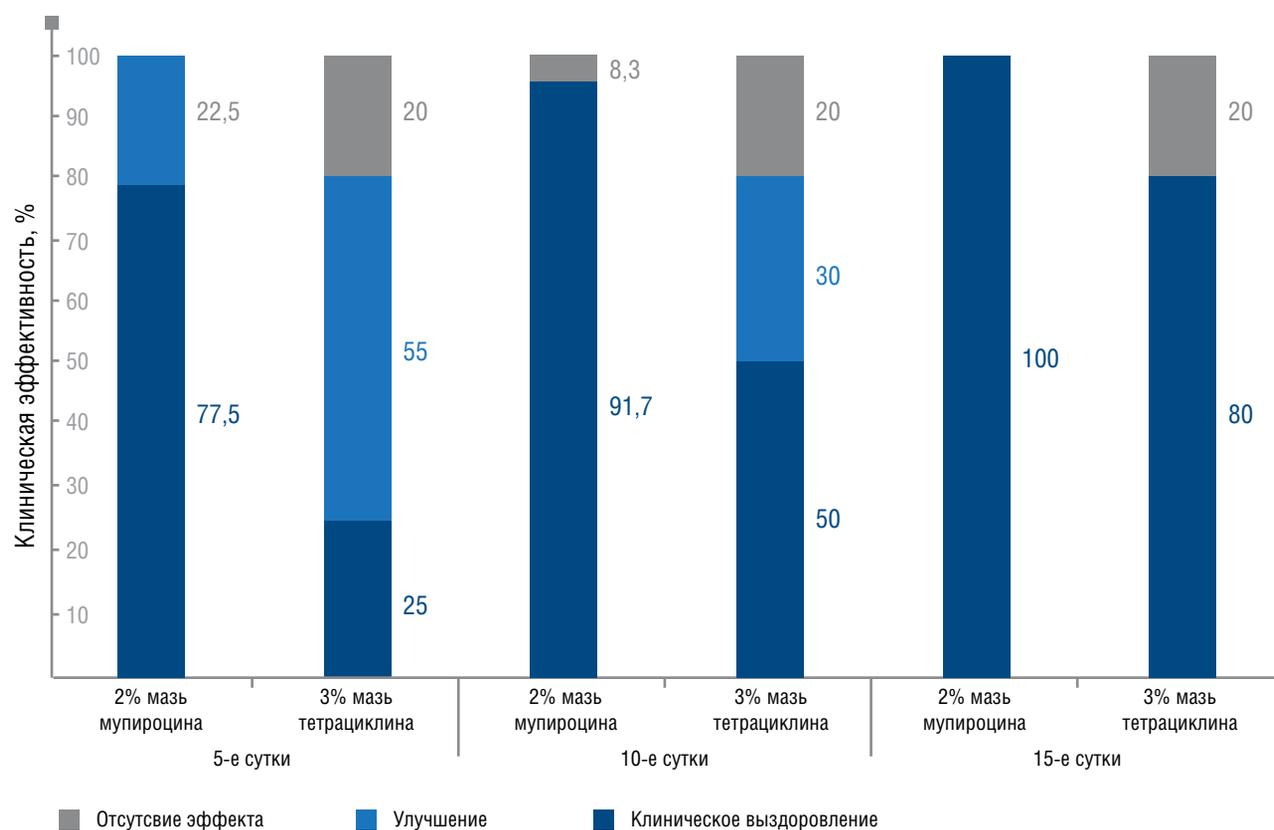


Рис. 2. Оценка клинической эффективности топической антибактериальной терапии на этапах лечения

казал, что на 5-е сутки клиническое выздоровление в 1-й группе наступило у 31 (77,5%) больного, улучшение — у 9 (22,5%); во 2-й группе клиническое выздоровление отмечалось у 5 (25%) пациентов, улучшение — у 11 (55%), отсутствие эффекта — у 4 (20%) больных ($p < 0,01$) (рис. 2). К 15-м суткам клиническое выздоровление в 1-й группе было достигнуто у 40 (100%) больных, во 2-й группе — у 16 (80%) пациентов, отсутствие эффекта зарегистрировано у 4 (20%) больных 2-й группы. У всех пациентов с отсутствием эффекта от лечения 3% мазью тетрациклина при повторном бактериологическом исследовании был выделен *Staph. aureus*. Неэффективность тетрациклина у данных пациентов явилась причиной смены топического антибиотика на мупироцин, после чего было достигнуто клиническое выздоровление.

Средние сроки выздоровления больных составили в 1-й группе $8,1 \pm 1,8$ сут., во 2-й группе — $12,2 \pm 3,2$ сут. ($p < 0,01$).

Обсуждение

При лечении пиодермий проведение бактериологического исследования для выявления этиологического фактора и определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам не всегда доступно и целесообразно. Выбор оптимального этиотропного препарата должен проводиться с учетом данных о чувствительности потенциальных

возбудителей гнойничковых заболеваний и эффективности лекарственных средств в их терапии. Выполненное исследование показало высокую эффективность топического антибактериального препарата мупироцин (Супироцин) при лечении пиодермий и его хорошую переносимость. Полученные данные убедительно свидетельствуют о влиянии выбора наружного средства терапии гнойничковых заболеваний на сроки разрешения симптомов заболевания и выздоровления больного. Высокая клиническая эффективность 2% мази мупироцина, продемонстрированная в проведенном исследовании, позволяет рекомендовать данный препарат для эмпирической терапии пиодермий.

Выводы

1. Топическая антибактериальная терапия пиодермий 2% мазью мупироцина более эффективна, чем 3% мазью тетрациклина: 40 (100%) больных против 16 (80%) больных, ($p < 0,01$).

2. Использование 2% мази мупироцина позволяет существенно снизить сроки лечения больных гнойничковыми заболеваниями кожи по сравнению с применением 3% мази тетрациклина соответственно ($8,1 \pm 1,8$ и $12,2 \pm 3,2$ сут. соответственно, $p < 0,01$).

3. Мазь мупироцина 2% обладает высокой клинической эффективностью и может быть рекомендована для эмпирической терапии больных пиодермиями. ■

Литература

1. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Canad J Infect Med Microbiol* 2008; 19: 173—84.
2. Drygen M.S. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: 2—7.
3. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. *Клин. микробиол. и антимикр. химиотер.* 2005;7:255—270.
4. May A.K. Skin and soft tissue infections. *Surg Clin N Amer* 2009; 89: 403—420.
5. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J. et al.; EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *New Engl J Med* 2006; 17, 355 (7): 666—74.
6. Deleo F.R., Otto M., Kreiswirth B.N. et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010; 1; 375 (9725): 1557—68.
7. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guideline for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41: 1373—406.
8. Liu C. Bayer A., Cosgrove A.E. et al. Clinical practice guidelines by the infections diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adults and children. *Clin Infect* 2011; 52: e18—e55.
9. Белькова Ю.А., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Сравнительная эффективность 0,75% мази хлорамфеникола и 2% мази мупироцина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей. *Клин. микробиол. и антимикр. химиотер.* 2007; (1): 57—65.
10. Sanders CJ, Bruijnzeel-Koomen CA. The practice guideline 'Bacterial skin infections' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of dermatology. *Ned T Geneesk* 2008; 19; 152 (29): 1604—5.
11. Фельдман Ю.М., Миханева Л.Г., Шапиро А.В. и др. Количественное определение бактерий в клинических материалах. *Лаб. дело* 1984;(10): 616—619.



СОРВИ ПОКРЫВАЛО БОЛЕЗНИ

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Супиорцин

Регистрационный номер: ЛСР-000592/09-290109. **Международное непатентованное название:** мупиорцин. **Лекарственная форма** – мазь для местного и наружного применения. **Состав:** в 100 г мази содержится мупиорцин – 2 г, бетаметазона дипропионат, эквивалентный бетаметазону – 0,05 г. **Фармакологическое действие:** комбинированный препарат для наружного применения, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. **Показания к применению:** первичные и вторичные инфекционные поражения кожи, вызванные чувствительными к мупиорцину микроорганизмами, включая первичные инфекции кожи: импетиго, фолликулит, фурункулез (в том числе фурункулы наружного слухового прохода и ушной раковины), эктимы; вторичные инфекции: инфицированная экзема, инфицированные травмы (ссадины, укусы насекомых, раны, ожоги). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, детский возраст до 3-х лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза: наносить мазь на пораженную поверхность кожи 2-3 раза в сутки продолжительностью до 10 дней в зависимости от тяжести поражения. **Побочное действие:** супиорцин мазь хорошо переносится. Очень редко наблюдаются жжение, зуд в месте нанесения препарата. Менее чем в 1% случаев может наблюдаться эритема, сухость кожи, отёк, контактный дерматит. Кожные аллергические реакции (отек в месте нанесения, сыпь) на мупиорцин или основу мази наблюдались редко. При применении мази Супиорцин в единичных случаях сообщалось о генерализованных аллергических реакциях. **Формы выпуска:** алюминиевые тубы по 15 г. **Условия хранения:** в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности. **Отпуск из аптек:** по рецепту врача.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Супиорцин Б

Регистрационный номер: ЛСР-004419/09-040609. **Международное непатентованное или название:** бетаметазон+мупиорцин. **Лекарственная форма** – мазь для наружного применения. **Состав:** в 100 г мази содержится мупиорцин – 2 г, бетаметазона дипропионат, эквивалентный бетаметазону – 0,05 г. **Фармакологическое действие:** комбинированный препарат для наружного применения, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. **Показания к применению:** применяется для лечения атопического дерматита, диффузного нейродермита, контактного дерматита (простого и аллергического), экфолиативного дерматита, крапивницы, герпетического дерматита, себорейного дерматита, экземы, псориаза, осложненных вторичными бактериальными инфекциями. **Противопоказания:** гиперчувствительность; кожные проявления сифилиса; туберкулез кожи; бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания; трофические язвы голени, связанные с варикозным расширением вен; рак кожи, невус, атерома, меланома, гемангиома, ксантома, саркома; розацеа, вульгарные угри, поствакцинальные кожные реакции, период беременности и грудного вскармливания, детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая дозировка: наносить мазь тонким слоем на пораженное место 2-3 раза в день в течение 5-14 дней. **Побочное действие:** жжение, зуд, раздражение, сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, угревидные высыпания, гипопигментация, окolorотовой дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, вторичная инфекция, атрофия кожи, потница. **Формы выпуска:** алюминиевые тубы по 5 г и 15 г. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности. **Отпуск из аптек:** по рецепту врача.

Более подробная информация содержится в инструкциях по применению препаратов.



ООО «Гленмарк Импэкс»-115191, Москва, ул. Большая Тульская, 10, стр.9, офис 9509/9510
Тел.: + 7 (495) 723 7290, Факс: +7 (495) 723 7290 доб. 801. www.glenmark-pharma.ru

Клещи рода *Demodex* и дрожжи рода *Malassezia* у пациентов с себорейным дерматитом

М.А. Мокроносова, А.М. Глушакова, Е.В. Голышева, Т.М. Желтикова

Demodex mites and Malassezia yeast at patients with seborrheic dermatitis

M.A. MOKRONOSOVA, A.M. GLUSHAKOVA, E.V. GOLYSHEVA, T.M. ZHELTIKOVA

об авторах:

М.А. Мокроносова — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической аллергологии ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва
 А.М. Глушакова — к.б.н., н.с. лаборатории экологической биотехнологии ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва
 Е.В. Голышева — н.с. лаборатории клинической аллергологии ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН, врач-дерматолог, Москва
 Т.М. Желтикова — д.б.н., зав. лабораторией экологической биотехнологии ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва

Цель. Изучение динамики видового разнообразия и численности грибов рода *Malassezia*, а также клещей-железниц на коже лица больных себорейным дерматитом (СД) при лечении аэрозолем активированного цинка пиритиона (АЦП).

Материал и методы. Обследованы 60 пациентов с СД. Выделены 2 группы: 1-я ($n=31$) — пациенты с СД, получающие в течение 4 нед. терапию АЦП; 2-я ($n = 29$) — больные с СД, не получавшие наружную терапию. При обследовании оценивали тяжесть симптомов, площадь поражения кожного покрова в динамике, а также проводили микологический анализ кожи на грибы рода *Malassezia* и акарологический анализ на присутствие клещей рода *Demodex*.

Результаты. На коже больных СД выявлено 4 вида дрожжей рода *Malassezia*, среди которых доминировал *M. globosa* (10^7 КОЕ/см²). У больных СД обнаружено 2 вида клещей рода *Demodex*: *D. brevis* и *D. folliculorum*. Доминировал *D. brevis* — 65%, *D. folliculorum* — 26%. После обработки аэрозолем АЦП пораженных участков кожи лица больных СД в течение 4 нед. выявлено статистически достоверное уменьшение в среднем на 2 порядка численности дрожжей рода *Malassezia* и снижение (до 16%) частоты выявления *D. brevis*, а также полная элиминация *D. folliculorum*. После окончания курса терапии топическим аэрозолем АЦП выявлен высокий терапевтический эффект у 90% пациентов с СД.

Заключение. Таким образом, аэрозоль АЦП может быть рекомендован для снижения численности грибов рода *Malassezia* и клещей рода *Demodex* на коже лица больных СД.

Ключевые слова: себорейный дерматит, клещи-железницы рода *Demodex*, дрожжи рода *Malassezia*.

Target. Studies of dynamics of species diversity and of abundance of *Malassezia* fungi, as well as of pimple mites at the skin of patients, suffering from seborrheic dermatitis (SD) at the treatment with activated zinc pyrithione aerosol (ZPA).

Material and methods. 60 patients with SD were examined. 2 groups were segregated: 1-st ($n = 31$) – patients with SD, receiving within 4 weeks the AZP therapy; 2-nd ($n = 29$) — patients with SD, not receiving local therapy. At the examination the gravity of symptoms, the dynamics of skin integument affection was assessed, the mycological skin analysis for *Malassezia* fungi, as well as the acarological analysis for *Demodex* mites was performed.

Results. 4 kinds of *Malassezia* were revealed on the skin of patients, suffering with SD disease, with dominating *M. globosa* (10^7 КОЕ/см²). At patients, suffering with SD, 2 kinds of mites were revealed: *Demodex*: *D. brevis* and *D. folliculorum*. *D. Brevis* was dominating — 65%, *D. folliculorum* — 26%. After affected sites of the facer skin of patients, suffering from SD, with AZP aerosol within 4 weeks was revealed the statically authentic decrease at the average by a factor of 2 from the number of *Malassezia* yeast, and the decrease (to 16%) of the frequency of *D. brevis* reveal, as well as the complete elimination of *D. folliculorum*. After the course of therapy with topical AZP aerosol is over the high therapeutic effect is revealed at 90% patients with SD.

Opinion. So, AZP aerosol can be recommend to the decrease of the number of *Malassezia* fungi at *Demodex* mites at the facial skin of patients, suffering with SD.

Key words: seborrheic dermatitis, *Demodex* pimple mites, *Malassezia* yeast.

■ Себорейный дерматит (СД) — хроническое воспалительное заболевание, поражающее те участки кожи головы и туловища, на которых хорошо развиты сальные железы. СД встречается у 2—5% населения в разных возрастных периодах. Одним из важнейших триггерных факторов СД являются липофильные дрожжи рода *Malassezia*, преимущественно *M. furfur* и *M. globosa* [1, 2]. Основной причиной развития малассезиоза при СД являются нарушения липидного баланса кожи. Дрожжи рода *Malassezia* относятся к представителям условно-патогенной микрофлоры теплокровных животных и человека. Численность *Malassezia* spp. особенно высока на верхней части туловища человека, на участках кожи, богатых сальными железами с повышенной секрецией, и даже на здоровой коже, где может достигать 10^4 — 10^5 КОЕ/см² [3].

Клещи рода *Demodex* — постоянные и специфические паразиты кожи млекопитающих. На разных видах животных паразитируют строго специфичные виды клещей, не способных к паразитированию на других хозяевах. Род *Demodex* насчитывает по крайней мере 65 видов, 10 из которых являются паразитами млекопитающих: собак (*D. canis*), кошек (*D. cati*), кроликов (*D. cuniculi*), крупного рогатого скота (*D. bovis*), свиней (*D. phylloides*) и т. д. На человеке обитают 2 вида: *D. folliculorum* и *D. brevis*. Участие этих членистоногих в патогенезе различных кожных заболеваний человека дискутируется.

Клещи оказывают разноплановое воздействие на организм человека. В процессе питания паразиты хелицерами механически разрушают клеточные стенки фолликулов и сальных желез, что способствует кератинизации, пигментации и формированию в дерме человека гранулем, а также воспалительных инфильтратов. К настоящему времени доказана связь клещей-железниц с микрофлорой кожи: паразитируя на человеке, они оказывают, по-видимому, супрессивное действие на его иммунную систему, что способствует колонизации кожи хозяина клещами и условно-патогенной микрофлорой. Кроме того, клещи, перемещаясь из одной сальной железы в другую, способствуют расселению микрофлоры [4, 5]. Не исключено, что *Demodex* spp. могут играть важную роль в распространении и проникновении дрожжевых клеток в волосяные фолликулы и сальные железы у пациентов с СД. Однако сведения о взаимосвязи наличия клещей и дрожжей рода *Malassezia* немногочисленны [2, 6, 7]. Целью нашего исследования было выявление видового разнообразия, количественного соотношения и динамики численности грибов рода *Malassezia* и клещей-железниц на коже больных СД до и после терапии аэрозолем активированного цинка пиритиона (АЦП).

Материал и методы

Обследовали 60 пациентов с СД, которые были разделены случайным образом на две группы: 1-ю, основную ($n=31$) — получавших терапию АЦП; 2-ю

($n=29$) — не получавших никаких топических препаратов. Основным критерием отбора пациентов было выявление клещей рода *Demodex* на коже лица.

Возраст больных варьировал от 25 до 46 лет. Средний возраст в 1-й группе составлял $33,5 \pm 7$ лет, во 2-й группе — 32 ± 9 лет. Мужчин в 1-й группе было 61%, во 2-й группе — 55%. Исследование проводили в осенне-зимний период 2011—2012 гг., во время сезонного обострения заболевания.

При постановке диагноза СД проводили дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как атопический дерматит, экзема, псориаз, розацеа, акне. Продолжительность СД составляла от 5 до 20 лет. Большинство пациентов жаловались на сезонность проявлений высыпаний на лице (ухудшение в жаркую или морозную сухую погоду). Симптомы заболевания ухудшались при употреблении жирной и высококалорийной пищи, красным вином.

Дизайн исследования

Пациенты 1-й и 2-й групп были обследованы два раза. В первый визит после осмотра врачом был диагностирован СД, оценивали тяжесть симптомов, площадь поражения кожного покрова. Проводили лабораторное исследование: микологический анализ на грибы рода *Malassezia* и акарологический анализ на присутствие клещей рода *Demodex*.

Пациентам 1-й группы назначали курс лечения на период 4 нед. аэрозолем АЦП (обработка кожи проблемных зон лица, волосистой части головы 2 раза в день).

Во время второго визита (спустя 4 нед.) проводили осмотр пациентов с оценкой динамики симптомов и площади поражения кожного покрова. Также проводили повторное лабораторное исследование: микологический анализ на грибы рода *Malassezia* и акарологический анализ для выявления клещей рода *Demodex*.

Акарологический анализ

Клещей собирали с кожи лица методом поверхностной биопсии (соскоба) с помощью стерильного скарификатора, легко, но равномерно надавливая на кожу, чтобы извлечь клещей из устья сальной железы. Пробы брали отдельно в тех местах лица, где сконцентрированы сальные железы: лоб, нос, щеки, подбородок (рис. 1). Собранный биоматериал помещали в каплю молочной кислоты. Измеряли площадь участка кожи, с которого брали пробы. Численность клещей пересчитывали на 1 см² кожи.

Микологический анализ

Исследовано 120 проб: 62 пробы больных СД, получавших терапию АЦП, и 58 проб больных СД без выделения. Микологическое исследование с целью выделения и идентификации липофильных дрожжей рода *Malassezia* проводили методом соскоба и сбора с поверхности кожи лица чешуек кожи. Сбор проводили

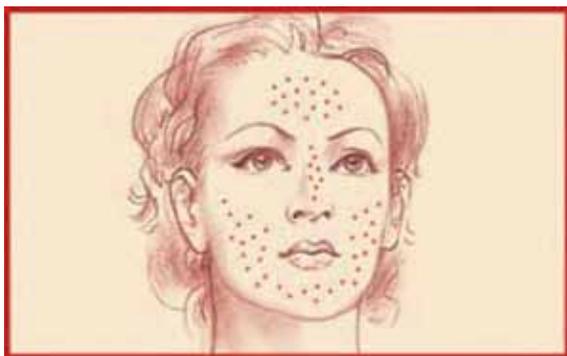


Рис. 1. Схема расположения сальных желез на лице. <http://www.peterkaliniak.com/catalogue/cosmetology/facecare/facespots>

на участке 1 см², используя стерильный ватный тампон со стерильным оливковым маслом, который помещали в стерильную пробирку. Далее производили пересев в трехкратной повторности на селективную среду Notman-агар (LNA): 10,0 г полипептона, 5,0 г глюкозы, 0,1 г дрожжевого экстракта, 8,0 г бычьей желчи, 1,0 мг глицерола, 0,5 г глицеролстеарата, 0,5 мг Tween 60, 10 мл молока и 12,0 г агара на литр. Чашки с посевом инкубировали в термостате при 32 °С в течение 2 нед. Культуры дрожжей идентифицировали по морфологическим и физиологическим признакам и с помощью анализа нуклеотидных последовательностей D1/D2 региона 26S (LSU) рДНК. Подсчет средних значений КОЕ/см² проводили в соответствии с количеством колоний, выросших на плашке с пробы, взятой с участка кожи 1 см².

Выделение ДНК проводили по следующей методике: биомассу (2 захвата петли) 3—4-суточной культуры переносили в 2 мл эпендорфы, добавляли 400 мкл стеклянной дробы (300—500 мкм диаметром) и 500 мкл лизирующего буфера (Tris Base 50мМ, NaCl 250мМ, ЭДТА 50мМ, SDS 0,3%, рН 8). Приготовленную смесь взбалтывали на вортексе на максимальной скорости 15 мин., затем инкубировали 1 ч. при 65 °С, после снова встряхивали на вортексе в течение 15 мин. и центрифугировали (13,4 оборотов в мин.) 10 мин., отбирали надосадочную жидкость.

Для амплификации региона рДНК, содержащего D1/D2 домен региона 26S рДНК, использовали праймеры ITS1f (5'-CTTGGTCATTTAGAGGAAGTA) и NL4 (5'-GGTCCGTGTTTCAAGACGG) и смеси для ПЦР ScreenMix (ЗАО «Евроген», Москва). Амплификатор использовали по следующей программе: начальная денатурация — 2 мин. при 96 °С; затем 35 циклов: денатурация — 20 с. при 96 °С, отжиг праймеров — 50 с. при 52 °С, синтез ДНК — 1,5 мин. при 72 °С; конечная достройка — 7 мин. при 72 °С. Очистку ПЦР-продукта производили с использованием набора BigDye XTerminator Purification Kit («Applied Biosystems», США). Для секвенирования использовали праймер NL4. Секвенирование ДНК проводили

с помощью набора реактивов BigDye Terminator V3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) с последующим анализом продуктов реакции на секвенаторе Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer в научно-производственной компании «Синтол» (Москва). Идентификацию по полученным хроматограммам проводили, используя данные генбанка NCBI (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>). Для каждого образца определяли общую численность дрожжей и относительное обилие каждого вида.

Результаты и обсуждение

Тяжесть течения СД у пациентов обеих групп оценивали во время двух визитов: до и после лечения аэрозолем АЦП спустя 4 нед. (28 дней). Контролем служила группа пациентов с СД без топической терапии. Оценка тяжести СД проводили на основании измерения площади поражения кожи лица, интенсивности эритемы и выраженности шелушения. Все пациенты обеих групп до лечения жаловались прежде всего на косметический дефект кожи лица, вызывающий психологический дискомфорт. Кроме того, всех наблюдавшихся пациентов беспокоило чувство «стянутой кожи», раздражения и зуд кожи лица. До курса лечения аэрозолем АЦП ни один из пациентов не применял никаких лекарственных и косметических топических препаратов в течение месяца. Больные 1-й группы наносили аэрозоль АЦП 2 раза в день после умывания кожи лица водой без употребления моющих средств. Динамика симптомов СД у пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

У 90% пациентов 1-й группы, получавших аэрозоль АЦП, происходило значительное уменьшение выраженности всех симптомов заболевания, в отличие от пациентов 2-й группы, где топического лечения не проводили (см. табл. 1). В 1-й группе 3 пациента отказались от лечения аэрозолем АЦП, мотивируя это тем, что при первых сеансах нанесения аэрозоля АЦП на пораженные участки кожи испытывали сильное жжение и раздражение кожи в обрабатываемых местах. Пятнадцать больных также испытывали жжение при нанесении аэрозоля, но лечения не прекратили, и эти ощущения при последующих обработках кожи регрессировали по мере улучшения состояния кожи.

При первом визите у всех пациентов (1-й и 2-й групп) были выявлены клещи. При обследовании кожи лица у больных 1-й группы (до лечения) обнаружено 2 вида клещей рода *Demodex*: *D. brevis* и *D. folliculorum*. Доминировал *D. brevis*, поскольку частота его обнаружения до лечения аэрозолем АЦП составляла 65%, а *D. folliculorum* — 35%. Причем у 1 пациента были выявлены одновременно *D. brevis* и *D. folliculorum* (табл. 2). Численность клещей варьировала от 1 до 7 в 1 см².

Во 2-й группе пациентов (контрольной) при первом визите выявлены те же 2 вида клещей. Доминировал

ТАБЛИЦА 1

Симптомы СД до и после лечения аэрозодем АЦП, абс./%

Симптомы	Пациенты, получавшие АЦП, (1-я группа)		Пациенты, не получавшие АЦП, (2-я группа)	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
Зуд	28/90,3	4/12,9	26/89,6	23/79,3
Шелушение	31/100	3/9,7	29/100	26/89,6
Гиперемия	31/100	7/22,6	29/100	26/89,6

ТАБЛИЦА 2

Частота (в %) выявления *D. folliculorum* и *D. brevis* на коже лица больных СД двух групп (n = 31; 29) на первом визите

Биотоп	<i>D. folliculorum</i> и/или <i>D. brevis</i>		<i>D. folliculorum</i>		<i>D. brevis</i>	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Нос	3	0	25	16	55	63
Подбородок	0	0	7	7	18	10
Щеки	0	0	5	7	27	11
Лоб	0	0	5	12	18	11

также *D. brevis* — 73%, *D. folliculorum* — 27%. Численность клещей варьировала от 1 до 5 в 1 см².

Распределение клещей в коже лица больных СД было неравномерным. Наиболее часто клещи были обнаружены в области носогубного треугольника (см. табл. 2).

После 4-недельной терапии пациентов с СД аэрозодем АЦП (1-я группа) частота выявления и численность клещей статистически достоверно снижались: всего у 5 (16%) пациентов из 31 были выявлены клещи (*D. brevis*), численность которых составляла 1—3 в 1 см². *D. folliculorum* выявлен не был. В контрольной 2-й группе ни частота выявления, ни численность клещей статистически достоверно не изменилась.

Во время первого визита при обследовании кожи лица у больных с СД (1-й и 2-й групп) выявлено 4 вида грибов рода *Malassezia*: *M. globosa*, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. restricta*. У всех пациентов с СД абсолютно доминировал *M. globosa* как по частоте выявления, так и по численности (рис. 2, табл. 3). Численность этого вида дрожжей до лечения была высокая — 10⁷ КОЕ/см². Дрожжи *M. furfur*, которым приписывают обычно роль основного патогенетического фактора СД, встречались в меньшем количестве (10² КОЕ/см²) у 50% пациентов.

После 4 нед. лечения АЦП происходило статистически достоверное снижение как частоты выявления дрожжей, так и их численности. Частота выявления *M. globosa* уменьшилась более чем в 2 раза, а *M. furfur* — более, чем в 6 раз. Численность дрожжей уменьшилась на 1—4 порядка, грибов — в среднем на 2 порядка (см. рис. 2; табл. 3).

В контрольной 2-й группе изменения численности и частоты выявления дрожжей во время исследования не происходило (см. рис. 3; табл. 3).

Таким образом, 4-недельная топическая терапия препаратом аэрозоль АЦП привела к статистически достоверному снижению клинической симптоматики СД у 90% больных, численности грибов рода *Malassezia* и клещей рода *Demodex* на коже лица.

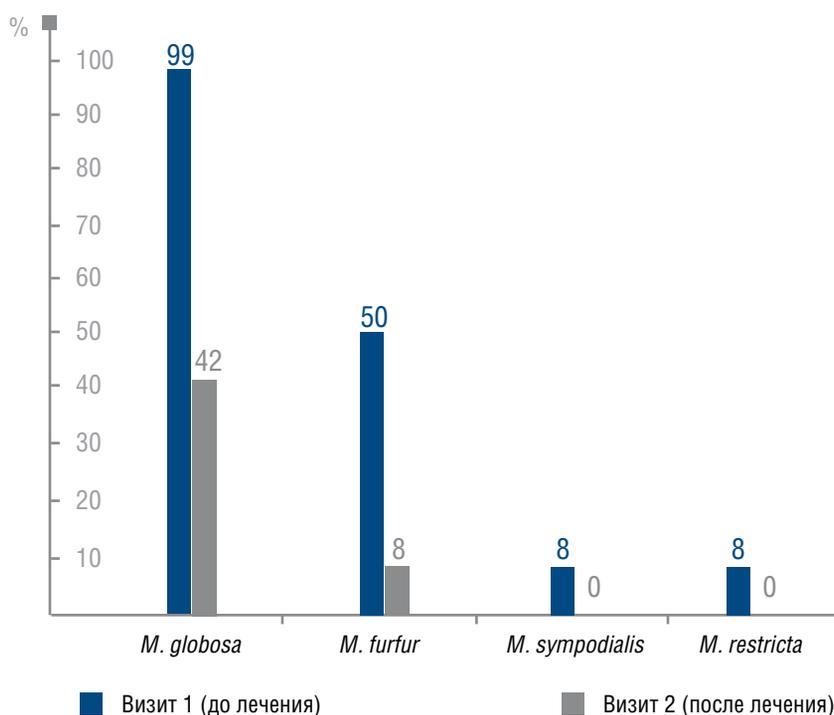
Выбор препарата для топической терапии у больных СД при наличии широкого арсенала средств представляет определенные сложности для практикующих врачей. Основным требованием к препаратам является не только быстрое купирование симптомов воспаления и зуда, но и отсутствие осложнений и синдрома отмены после длительной терапии. Так, использование топических кортикостероидных препаратов приводит к быстрому купированию симптомов СД. Однако при длительном использовании этих препаратов нарушается микробиоценоз кожи лица, возникают телеангиэктазии. Применение антифунгальных препаратов приводит к снижению численности дрожжей, но не дает эффекта быстрого купирования симптомов заболевания вследствие отсутствия противовоспалительного действия. Поэтому поиск средств, оказывающих комплексное действие на симптомы и патогенетические причины СД, — актуальная проблема.

В основе патогенеза СД лежит гиперсекреция сальных желез, обусловленная гормональными факторами. Количество липофильных дрожжей рода *Malassezia*, колонизирующих кожу лица, волосистой части головы и груди и являющихся облигатной микрофлорой, резко возрастает за счет появления из-

ТАБЛИЦА 3

Численность грибов рода *Malassezia* (в КОЕ/см²) на коже пациентов с СД

Вид грибов	1-я группа		2-я группа	
	визит 1 (до лечения)	визит 2 (после лечения)	визит 1	визит 2
<i>M. globosa</i>	10 ⁴ —10 ⁷	10 ³ —10 ⁵	10 ³ —10 ⁶	10 ⁴ —10 ⁷
<i>M. furfur</i>	10—10 ²	10	10—10 ²	10—10 ³
<i>M. sympodialis</i>	10—10 ²	10	10—10 ³	10—10 ²
<i>M. restricta</i>	10	10	10—10 ²	10—10 ²

Рис. 2. Частота выявления грибов рода *Malassezia* на коже лица больных СД (1-я группа) до и после лечения АЦП

быточного питательного субстрата. Если же помимо колонизации кожи дрожжами в фолликулах сальных желез на коже больных СД присутствуют клещи рода *Demodex*, то заболевание может быстро прогрессировать. Клещи на кутикуле, щетинках, в кишечнике переносят микрофлору, в том числе и дрожжи, мигрируя из одной сальной железы в другую. Адаптируясь к неблагоприятным воздействиям окружающей среды (температура, УФ-облучение, моющие средства, косметические препараты, механическое воздействие), клещи рода *Demodex* приобрели значительную устойчивость к большинству используемых топических лекарственных средств.

Учитывая патогенез СД, требования к топическому препарату достаточно высокие: 1) необходимо, чтобы топический препарат можно было использовать в течение длительного периода (месяцев и лет) без каких-либо побочных эффектов; 2) препарат должен оказывать мягкое фунгицидное действие, для того чтобы только снизить численность дрожжей, колонизирующих кожу лица, но не элиминировать их полностью; 3) препарат должен обладать акарицидными свойствами. В научной литературе есть данные о применении мази «Ям», бензилбензоата, пиретроидов для снижения численности клещей-железниц [8, 9]. Но большинство акарицидных средств кроме своего

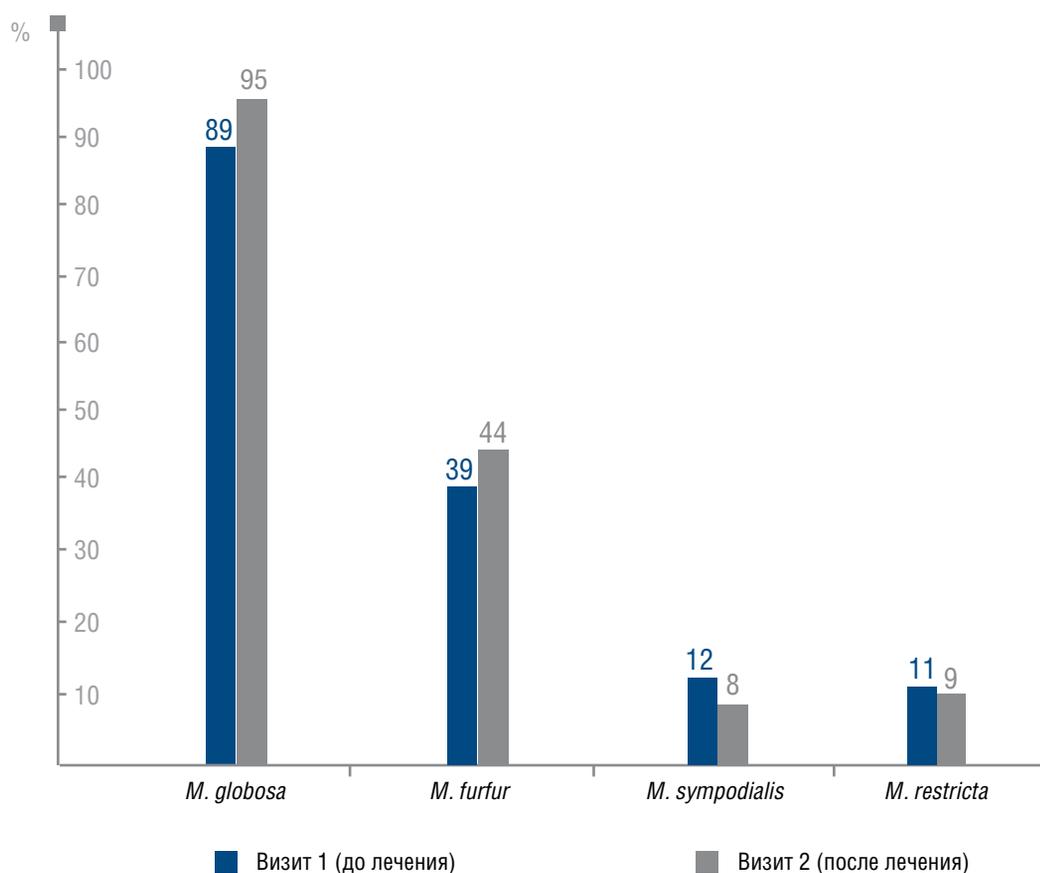


Рис. 3. Частота выявления грибов рода *Malassezia* на коже лица больных СД (2-я группа) после 1-го и 2-го визитов

прямого назначения оказывают выраженное раздражающее, и/или токсическое, и/или сенсibilизирующее действие [10]. Применение геля Скинорена (азелаиновая кислота) [11], Розамета (метронидазол) [12], масла чайного дерева [13] у больных розацеа, угревой болезнью и блефаритом приводило к снижению колонизации кожи микроорганизмами, а следовательно, и клещами-железницами. Однако численность самих клещей часто в исследованиях не контролировали. Не исследовали прямое воздействие на этих клещей и препарата Пимафукорт, который за счет содержания в препарате натамицина, эффективно снижал численность *Malassezia* spp. у больных с СД [2].

Проведенное исследование эффективности использования аэрозоля АЦП отражает наличие всех трех необходимых качеств этого топического препарата для лечения больных СД. Прежде всего в группе больных, получавших лечение аэрозолем АЦП, в отличие от пациентов, не получавших данный вид терапии, наблюдали быстрое разрешение основных симптомов (зуда, гиперемии, шелушения). Единственной проблемой для 10% пациентов было ощущение быстро проходящего жжения при нанесении аэрозоля на пораженные воспаленные участки кожи. Однако подобные симптомы исчезали при повторных обработках кожи и

купировании воспалительного процесса. Отсутствие гормонального компонента позволяет использовать АЦП в течение длительного периода и не нарушает микропейзаж кожи лица.

Свойство АЦП влиять на снижение численности грибов рода *Malassezia* подтверждено многими исследованиями [14]. В этой связи препараты линии Скин-Кап (шампунь, крем, аэрозоль) давно используют при таких хронических патологиях, как атопический дерматит, псориаз, перхоть. А у больных атопическим дерматитом с сенсibilизацией к липофильным дрожжам это особенно актуально.

В проведенном исследовании было выявлено, что у обследованных нами пациентов с СД доминировали дрожжи *M. globosa*. Причем эти дрожжи выявляли в достаточно высоком количестве (до 10^7 КОЕ/см²), превышающем нормальные значения (10^2 — 10^3 КОЕ/см²). *M. furfur* — вид грибов, которым некоторые авторы [2] приписывают основное патогенетическое значение при СД, встречались у обследованных пациентов в 2 раза реже и в значительно меньшей численности (до 10^3 КОЕ/см²), чем *M. globosa*. Купирование симптомов заболевания коррелировало со снижением численности как *M. globosa*, так и *M. furfur* на пораженных участках кожи.

Нами впервые проведено исследование воздействия АЦП на численность клещей рода *Demodex*. Выявлено, что численность клещей у пациентов после 4-недельного применения аэрозоля АЦП значительно снижалась.

Сведения о биоценологических отношениях между клещами-железницами и микрофлорой кожи лица в научной литературе весьма ограничены. Некоторые авторы отмечали топическую ассоциацию клещей-железниц и прежде всего *D. folliculorum* с бактериями: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, а также дрожжами рода *Candida* и мицелиальными грибами, виды которых не указывались [11]. Существует предположение, что клещи-железницы способствуют расселению бактерий по коже [4, 8, 15]. Так, M. Norn с помощью электронной микроскопии обнаружил бактерии на поверхности тела *D. folliculorum* [4], а N. Lacey и соавт. выделили бактерию *Bacillus oleronius* из кишечника клещей-железниц [5].

Проведено несколько клинических исследований, посвященных изучению ассоциации клещей и дрожжей *Malassezia* spp. Показано, что в патогенезе фолликулита и перифолликулита волосистой части головы участвуют как микроорганизмы (*S. aureus*, *Malassezia* spp.), так и *D. folliculorum* [7]. В проспективном исследовании, проведенном у 69 пациентов с хроническим блефаритом,

было доказано участие *D. folliculorum* и *Malassezia* spp. в патогенезе этого заболевания [6].

Для многих членистоногих (насекомых и клещей) грибы, в том числе и различные виды дрожжей, могут служить источником микроэлементов и витаминов [16, 17]. Клещи-железницы питаются содержимым и выделением эпителиальных клеток стенок волосных фолликулов (*D. folliculorum*) и сальных желез (*D. brevis*), прокалывая их стилетообразными хелицерами [4]. Липофильные дрожжи рода *Malassezia* также используются в качестве пищевого субстрата выделения сальных желез. Возможно, в свою очередь, дрожжи *Malassezia* spp. могут быть звеном пищевой цепи для клещей. Однако это требует дальнейших исследований.

Таким образом, на коже больных СД выявлено 4 вида дрожжей рода *Malassezia*. Абсолютно доминировал *M. globosa*, численность которого до лечения достигала 10^7 КОЕ/см². У этих же больных выявлено 2 вида клещей рода *Demodex*: *D. brevis* и *D. folliculorum*. Доминировал *D. brevis*, частота выявления которого составляла 65%, а *D. folliculorum* — 26%. После 4-недельной обработки топическим аэрозолем АЦП пораженных участков кожи лица больных СД на фоне статистически достоверного уменьшения численности дрожжей рода *Malassezia* (в среднем на 2 порядка), и снижения частоты выявления *D. brevis* (до 16%), и полной элиминации *D. folliculorum*, выявлен высокий терапевтический эффект у 90% пациентов с СД. ■

Литература

1. Козловская В.В. Выявление дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* на коже здоровых людей, больных себорейным дерматитом, себорейным псориазом и atopическим дерматитом. Вестн. Витеб. гос. мед. ун-в. 2007; 6 (2): 115—119.
2. Хлебникова А.Н. К вопросу о лечении себорейного дерматита. Клини. дерматол. венерол. 2009; (3): 50—54.
3. Мокронослова М.А., Пыж В.В., Кашаева О.В. и др. Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом atopического дерматита/экземы с сенсибилизацией к дрожжеподобным грибам. Росс. аллергол. журн. 2005; (3): 83—87.
4. Norn M.S. *Demodex folliculorum*. Incidence, regional distribution, pathogenicity. Danish Med Bulletin 1971; 18 (1): 14—17.
5. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007; 157: 474—481.
6. Anane S., Anane T.R., Malouche N. et al. Which is the role of parasites and yeasts in the genesis of chronic blepharitis? Pathologie Biologie 2007; 55(7): 323—327.
7. Tchernev G. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: Systemic antibiotics (Metronidazole Plus Clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. Indian Journal of Dermatology 2011; 56 (3): 318—320.
8. Потекаев Н.Н. Позацеа. М.: Бином; 2000.
9. Forton F, Seys B, Marchal JL, Song AM. *Demodex folliculorum* and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol. 1998; 138(3): 461—466.
10. Верховгляд И.В. Современная антипаразитарная терапия демодикоза. Клини. дерматол. венерол. 2006; (4): 89—91.
11. Батыршина С.В., Гордеева А.М., Богданова М.А. и др. Эффективность геля скинорен в наружной терапии больных угревой болезнью и розацеа. Вестн. дерматол. венерол. 2005; (4): 25—28.
12. Давыдова И.Б., Чхатвал Н.А., Королева М.А. Местное применение метронидазола в терапии акне и акнеформных дерматозов. Клини. дерматол. венерол. 2008; (5): 73—75.
13. Li J., O'Reilly N., Sheha H. et al. Correlation between Ocular *Demodex* Infestation and Serum Immunoreactivity to *Bacillus* Proteins in Patients with Facial Rosacea. Ophthalmology 2010; 117(5): 870—877.
14. Мокронослова М. А., Глушакова А. М., Голышева Е. В. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата скин-кап: антимикотическая активность цинка пиритиона. Клини. дерматол. венерол. 2008; (5): 69—72.
15. Полеско И.В., Осипов Г.А., Кабаева Т.И. Микробиология организма человека при себорее и акне. Детские инфекции. 2006; 5 (3): 26—33.
16. Бабьева И.П., Чернов И.Ю. Биология дрожжей. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2004.
17. Петрова-Никитина А.Д., Антропова А.Б., Биланенко Е.Н. и др. Динамика численности клещей семейства Pyroglyphidae и микромицетов в лабораторных культурах. Зоол. журн. 2011; 90 (1): 13—23.

Надёжный выбор для здоровья кожи



СКИН-КАП



Тройная защита

Оказывает противовоспалительное, антибактериальное и противогрибковое действие



Видимый эффект

Быстро устраняет основные симптомы **ПРИ ПСОРИАЗЕ, АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ, ЭКЗЕМЕ И СЕБОРЕЙНОМ ДЕРМАТИТЕ**



Безопасность

Основное действующее вещество: **АКТИВИРОВАННЫЙ ПИРИТИОН ЦИНК**. Безопасен при длительном применении



www.skincap.ru

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар», Россия, www.invar.ru.
Отпускается без рецепта врача. Имеются противопоказания. Перед применением проконсультируйтесь со специалистом.

Товар сертифицирован. Регистрационное удостоверение П N012231/02 от 07.07.2008, П N012231/03 от 11.01.2010. На правах рекламы.

Патогенез и лечение акне при синдроме гиперандрогении у женщин

Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер

Pathogenesis and treatment of acne at women's hyperandrogenism syndrome

E.E. GRODNITSKAYA, M.A. KURTSEY

об авторах:

Е.Э. Гродницкая — к.м.н., врач акушер-гинеколог Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы

М.А. Курцер — д.м.н., проф., главный врач Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы

Акне является одним из самых распространенных заболеваний человека и характеризуется поражением пилосебоцейного комплекса. Патогенез акне является мультифакторным, а гиперандрогения способствует развитию заболевания. В статье освещается патогенез акне, обсуждаются методы эндокринологического обследования и лечения женщин с синдромом гиперандрогении.

Ключевые слова: **акне, гиперандрогения, женщины, гормональная терапия, системные ретиноиды.**

Acne is one of most spread people's disease and is characterized by the pilosebaceous complex affection. Acne pathogenesis is a multifactor one, and the hyperandrogenism favors the disease development. The article highlights the acne pathogenesis, discusses methods of the endocrinologic examination and treatment of women's hyperandrogenism.

Key words: **acne, hyperandrogenism, women, hormonal therapy, systemic retinoids.**

Сальные железы характеризуются голокриновым типом секреции, располагаются по всему кожному покрову, за исключением ладоней, подошв, тыльной поверхности стоп и наиболее многочисленны на коже лица и волосистой части головы. Функция сальных желез заключается в продукции и выделении кожного сала (себума), состоящего в основном из триглицеридов, которые под воздействием гидролаз *Propionibacterium asnes* на поверхности кожи превращаются в свободные жирные кислоты, моноглицериды, липоглицериды и глицерин. Оставшуюся часть кожного сала (около 40%) в основном составляют восковые липиды, холестерин, его эфиры, а также сквален [1, 2]. Большинство желез выделяет кожное сало на поверхность кожи через корневое влагалище волоса (пилосебоцейный комплекс), а железы, расположенные на границе кожи и слизистой оболочки ротовой полости, аногенитальной области, вокруг соска молочной железы, на веках, — непосредственно из собственного выводного протока. Секрет сальных желез придает эластичность волосу, смягчает эпидермис, обеспечивает его водоотталкивающие свойства, регулирует испарение воды, препятствует проникновению в кожу некоторых веществ из

окружающей среды, участвует в терморегуляции, защищает эпидермис от воздействия УФ-лучей, а также дает противогрибковый и антибактериальный эффекты. Если ранее кожное сало считали скорее инертным продуктом метаболизма железистых клеток, то в настоящее время его роль оценивается значительно шире.

Акне является одним из самых распространенных заболеваний человека и характеризуется поражением пилосебоцейного комплекса. Манифестация процесса, как правило, сопровождается себореей. В последующем быстро формируются открытые и закрытые комедоны, а также воспалительные элементы в виде папул, пустул, узлов. Как активная фаза кожного процесса, так и косметически значимый исход высыпаний с образованием рубцов могут сопровождаться психологическим стрессом и снижением качества жизни больных акне, степень которого не коррелирует с объективным состоянием пациентов. Даже легкое течение акне может обуславливать выраженную дисморфофобию, депрессию, а в некоторых случаях быть причиной более тяжелых психических расстройств. Негативное влияние акне на качество жизни сравнимо с таковым при бронхиальной астме и эпилепсии [3].

Патогенез акне определяется взаимодействием таких факторов, как увеличение продукции кожного сала, гиперколонизация *Propionibacterium acnes*, гиперпролиферация/гиперкератоз устья (воронки) пилосебоцейного комплекса и воспаление. Гиперпродукция кожного сала, нарушение его липидного состава, а также нарушение соотношения оксиданты/антиоксиданты в липидах поверхности кожи являются основными звеньями патогенеза акне, которые обуславливают превалирование процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия. Это приводит к закрытию устья пилосебоцейного комплекса и образованию комедона, что создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов, в частности *Propionibacterium acnes*. В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что воспалительные явления предшествуют развитию гиперкератинизации волосяного фолликула. В экспериментах было показано, что интерлейкин-1 α стимулирует образование комедонов вне зависимости от колонизации *Propionibacterium acnes*. Наследственные факторы, избыток андрогенов, липиды пищи, курение могут влиять на функцию себоцитов и стимулировать подобное пре-клиническое стерильное воспаление [4].

Биологическая функция себоцитов регулируется рядом факторов, включая лиганды экспрессирующихся в них рецепторов, таких как андрогены, эстрогены, нейропептиды (кортикотропин-рилизинг-гормон, меланокортин, β -эндорфин, вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид Y, пептид, связанный с геном кальцитонина), печеночный X-рецептор (LXR), гистамины, ретиноиды, витамин D, а также лиганды рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Комплексы лиганд-рецептор активируют различные звенья патогенеза, в том числе пролиферацию и дифференцировку клеток, липогенез, метаболизм гормонов, а также высвобождение цитокинов и хемокинов [5].

В пилосебоцейном комплексе есть все необходимые ферменты как для синтеза андрогенов *de novo*, так и для периферической конверсии 17-кетостероидов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и андростендион, при участии ферментов 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -ГСД) и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -ГСД) в тестостерон, 50 % которого у женщин образуется именно этим путем. Чувствительность дериватов кожи к андрогенам обусловлена не только наличием в них андрогеновых рецепторов (AR), но и активностью фермента 5 α -редуктазы (5 α -РА), которая обеспечивает периферическую конверсию тестостерона в его более активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ) [6].

В нескольких исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь гиперпродукции активных андрогенов в коже и акне. У пациентов с акне отмечал-

ся более высокий уровень продукции тестостерона и 5 α -ДГТ в коже в сравнении со здоровыми пациентами группы контроля [7]. Высокий уровень тестостерона был связан с увеличением активности сальных желез и, следовательно, с заболеваниями, характеризующимися гиперсебореей, такими как акне [8, 9].

В исследованиях *in vitro* влияние тестостерона на пролиферацию себоцитов человека было дозозависимым [10, 11], в то время как продукция липидов в результате его воздействия не изменялась [12, 13]. Это противоречие позволило предположить, что для полноты развития эффекта андрогенов в отношении сальной железы необходимы некие кофакторы. Современные исследования указывают на PPAR и его лиганды в качестве наиболее вероятных кандидатов на их роль [12, 13]. В культуре клеток себоцитов было показано, что тестостерон увеличивает продукцию 5 α -ДГТ, а лиганд PPAR линолевая кислота — липогенную активность. Комбинация же тестостерона и линолевой кислоты обеспечивала синергетическое действие и на синтез 5 α -ДГТ и на продукцию липидов [14].

При обследовании пациенток с акне в сочетании с другими симптомами избытка уровня/активности андрогенов (таких как гирсутизм, алопеция, нарушение менструального цикла, ановуляция) необходим диагностический поиск заболеваний, входящих в синдром гиперандрогении, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), синдром HAIRAN, андрогенпродуцирующие опухоли [15]. Большинство циркулирующего в крови общего тестостерона (ОТ) образует прочную высокоаффинную связь с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Тестостерон, циркулирующий в свободной форме, и тестостерон, образующий легко диссоциирующую связь с альбумином, формируют биодоступный тестостерон. Таким образом, циркулирующий ГСПГ способен модулировать биодоступность тестостерона и определять клиническую манифестацию избытка андрогенов. Определение биохимической гиперандрогении должно быть основано на исследовании уровня ОТ, ГСПГ и ДГЭА-С. Биодоступный тестостерон может быть рассчитан, исходя из значений ОТ, ГСПГ и альбумина и констант ассоциации тестостерона с альбумином и ГСПГ по формуле, предложенной A.Vermeulen [16]. На практике биодоступный тестостерон может быть рассчитан, исходя из значений ОТ и ГСПГ (концентрация альбумина при этом считается нормальной), при помощи онлайн-калькулятора: <http://issam.ch/freetesto.htm>. Утренняя концентрация 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови должна определяться с целью исключения неклассической формы ВДКН.

К основным группам препаратов для лечения акне относятся: сестатические, антибактериальные, противовоспалительные и кератолитические. Наружная терапия назначается большим независимо от степени

тяжести заболевания, в том числе в комбинации с системной терапией с целью воздействия на как можно большее число патогенетических факторов его развития. Для системной терапии акне применяют системные антибиотики, ретиноиды и гормональные препараты, и именно две последние группы обеспечивают снижение продукции кожного сала. У женщин с акне и другими симптомами гиперандрогении и/или гиперандрогемией патогенетически обоснованным представляется назначение гормональной терапии.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают овариальную продукцию андрогенов за счет подавления продукции ЛГ. Кроме того, эти препараты увеличивают продукцию ГСПГ печенью, снижают продукцию андрогенов надпочечниками, препятствуют связыванию андрогенов с их рецепторами. Большинство прогестинов, входящих в состав КОК, являются дериватами тестостерона и обладают андрогенной активностью. Некоторые прогестины, в том числе ципротерона ацетат (ЦПА) и дроспиренон, не являются производными тестостерона и действуют как антагонисты АР. В систематическом обзоре А. Agwojolu и соавт. показано, что КОК эффективны в отношении как воспалительных, так и невоспалительных форм акне, на фоне их приема уменьшается число высыпаний и степень их выраженности. Различия в сравнительной эффективности КОК, содержащих различные типы и дозы прогестинов, не столь очевидны. Однако препараты, содержащие ЦПА, были более эффективны в небольшом числе исследований при сравнении с контрацептивами, содержащими левоноргестрел и дезогестрел [17]. В пилотном исследовании, включившем 17 женщин с СПКЯ, прием КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в течение 6 мес. сопровождался достоверно значимым снижением выраженности акне в сравнении с исходными значениями [18].

К антиандрогенам, применяемым для лечения акне, относятся ЦПА, спиронолактон, флутамид и финастерид. ЦПА ингибирует АР и в меньшей степени активность 5α -РА и 3β -ГСД. Препарат может назначаться в суточной дозе 2 мг в составе КОК, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола, а также в более высоких дозах (10—100 мг) в обратном циклическом режиме (с 5-го по 15-й день цикла) на фоне терапии эстрогенами в дозе 20—50 мг в сутки с 5-го по 25-й день цикла или КОК. Финастерид ингибирует активность 5α -РА и применяется в суточных дозах 2,5—5 мг. Флутамид является «чистым» антиандрогеном и обеспечивает дозозависимое ингибирование АР, назначается в суточных дозах 250—500 мг. Ввиду гепатотоксичности не рекомендуется в качестве первой линии терапии, а в случае его назначения рекомендуется назначение наименьшей эффективной суточной дозы. В рандомизированном исследовании препараты, содержащие 2 мг ЦПА и 35 мкг этинилэстрадиола, 50 мг ЦПА и 25 мкг этинилэстрадиола, а также флутамид в суточной

дозе 250 мг продемонстрировали сходную эффективность в отношении акне у женщин с гиперандрогенией, в то время как прием финастерида в суточной дозе 5 мг приводил к достоверно значимому уменьшению выраженности акне, но в меньшей степени, чем вышеупомянутые препараты [19]. Спинонолактон является антагонистом альдостерона, обеспечивает дозозависимое ингибирование АР, а также активности ферментов 5α -РА и 17β -ГСД, увеличивает уровень ГСПГ. Спинонолактон используется для лечения акне в суточной дозе 100—200 мг, его эффективность была изучена в трех 12-недельных рандомизированных контролируемых исследованиях.

В первом исследовании прием препарата в суточной дозе 200 мг сопровождался достоверно значимым улучшением клинической картины заболевания. В другом исследовании отмечалось дозозависимое улучшение, которое было максимальным на фоне приема спиронолактона в суточной дозе 100—200 мг. В третьем же исследовании прием препарата в суточной дозе 50 мг был эффективен у 24 из 34 участников. Несмотря на это, учитывая небольшие объемы выборки и количество исследований, эффективность спиронолактона в отношении акне остается неопределенной, согласно систематическому обзору *Cochrane* [20].

При лечении тяжелых форм акне, в случае отсутствия клинически выраженного эффекта от других видов терапии, а также при склонности к образованию рубцов, локализации высыпаний на коже в области спины, при психосоматических расстройствах, связанных с акне, препаратами выбора являются системные ретиноиды. Механизм их действия заключается в подавлении дифференцировки клеток салыных желез, что приводит к уменьшению их размеров и снижению активности, нормализации эпителиальной десквамации, что в совокупности с комедонолитическим действием препятствует закупорке устья пилосебоцейного комплекса и угнетению хемотаксиса нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение воспалительных проявлений. Терапевтическая активность изотретиноина и его побочные эффекты зависят от дозы и варьируют у разных больных, что диктует необходимость индивидуального подбора дозы препарата в процессе лечения. Стартовая доза составляет 0,5 мг/кг в сутки. Частота ремиссии и профилактика рецидивов оптимальны при использовании курсовой дозы 120—150 мг/кг, а продолжительность терапии варьирует в зависимости от суточной дозы. В настоящее время на фармацевтическом рынке доступна инновационная форма изотретиноина — Акнекутан, обладающая экстрабиодоступностью, которая позволяет, сохранив высокую эффективность препарата, снизить как его суточную (до 0,4—0,8 мг/кг), так и курсовую (до 100—120 мг/кг) дозу, а также риск развития побочных эффектов и стоимость лечения. Кроме того, усвояемость Акнекутана значительно менее зависима от приема пищи, что не влияет на его

биодоступность даже при неполном соблюдении пациентом рекомендаций по приему препарата. А меньшая вариабельность метаболизма изотретиноина при приеме Акнекутана позволяет достичь прогнозируемого эффекта терапии у конкретного пациента [21]. Изотретиноин является тератогеном, поэтому при его назначении женщинам детородного возраста необходимо использование эффективных методов контрацепции, проведение теста на беременность двукратно до начала терапии, ежемесячно во время лечения и через 5 нед. после его окончания [22]. К основным побочным эффектам системных ретиноидов относятся сухость кожи, видимых слизистых, глаз, носовые кровотечения, нарушение сумеречного зрения, головная боль. Прием изотретиноина также может быть ассоциирован с повышением активности печеночных трансаминаз, уровня липидов крови (триглицеридов и холестерина), что обуславливает необходимость проведения биохимического анализа крови исходно, через 1 мес., а в дальнейшем через каждые 3 мес. после начала терапии [23]. В случае незначительного увеличения уровня печеночных ферментов необходимо повторить исследование, а в случае выраженного повышения их активности необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его. В связи с тем что в литературе были сообще-

ния о развитии депрессии и суицидального поведения на фоне терапии изотретиноином, пациенты должны быть предупреждены об этих рисках. Перед назначением изотретиноина необходимо оценивать психиатрический анамнез пациента, а также его психологический статус, который должен мониторироваться и в процессе терапии. Тем не менее в настоящий момент, по данным литературы, причинно-следственная связь между приемом изотретиноина и депрессией не установлена, необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы оценить когнитивные, психологические, психиатрические эффекты данного препарата [22, 23].

Итак, у женщин с андрогензависимыми акне патогенетически обоснованным является назначение гормональной терапии, которая, однако, не может являться самостоятельным методом лечения. Учитывая многофакторность заболевания, сочетание нескольких методов зачастую приводит к оптимальному результату вследствие воздействия на большее количество патогенетических механизмов его развития. В процессе терапии акне может возникать необходимость ее коррекции в зависимости от эффективности и переносимости. По достижении желаемого эффекта у женщин детородного возраста и не планирующих беременность КОК оптимальны в качестве поддерживающей терапии. ■

Литература

- Downing D. T., Strauss J. S., Pochi P. E. Variability in the chemical composition of human skin surface lipids. *J Invest Dermatol* 1969; 53: 322—7.
- Leyden J. J. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 15—25.
- Thomas D. R. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: (4): 3—5.
- Zouboulis C. C., Eady A., Philpott M., et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: (2): 143—52.
- Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: (1): 41—9.
- Ebete T. L., Arch E. L., Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: (12): 16—22.
- Sansone G., Reisner R. M. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin—a possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol* 1971; 56: (5): 366—72.
- Giltay E. J., Gooren L. J. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: (8): 2913—21.
- Pochi P. E., Strauss J. S. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol* 1969; 52: (1): 32—6.
- Akamatsu H., Zouboulis C. C., Orfanos C. E. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1992; 99: (4): 509—11.
- Zouboulis C. C., Seltmann H., Neitzel H. et al. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J Invest Dermatol* 1999; 113: (6): 1011—20.
- Chen W., Yang C. C., Sheu H. M. et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: (3): 441—7.
- Rosenfield R. L., Deplewski D., Kentsis A. et al. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998; 196(1): 43—6.
- Makrantonaki E., Zouboulis C. C. Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 2007; 156: (3): 428—32.
- Strauss J. S., Krowchuk D. P., Leyden J. J. et al. American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: (4): 651—63.
- Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J. M. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666—3672.
- Arowojolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M. et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD004425.
- Palep-Singh M., Mook K., Barth J. et al. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: (3): 163—5.
- Carmina E., Lobo R. A. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: (2): 231—4.
- Brown J., Farquhar C., Lee O. et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD000194.
- Волкова Е. Н., Есимбиева М. Л., Ландышева К. А. et al. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. *Клин дерматол и венерол* 2011; (1): 59—63.
- Goodfield M. J., Cox N. H., Bowser A. et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1172—9.
- Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: (1): 1—29.

Комплексная наружная терапия вульгарных угрей

К.Н. Монахов, Д.К. Домбровская

Comprehensive external therapy of acne vulgaris

K.N. MONAKHOV, D.K. DOMBROVSKAYA

об авторах:

К.Н. Монахов — проф. кафедры дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова
Д.К. Домбровская — асс. кафедры дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Обсуждаются возможности современной терапии вульгарных угрей. Обращается внимание на то, что при легком и среднетяжелом течении заболевания акцент делается на наружную терапию. Уточнено место в лечении угрей наружных антибиотиков (клиндамицина) и азелаиновой кислоты.

Ключевые слова: **угри, клиндамицин, азелаиновая кислота.**

Possibilities of the modern therapy of acne vulgaris are discussed. The attention is drawn to the fact that in case of the mild and medium disease state the external therapy is emphasized. The role of external antibiotics (clindamycin) and of the azelaic acid was detailed.

Key words: **acne, clindamycin, azelaic acid.**

■ Акне (син: угри; лат: acne vulgaris) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, поражающее преимущественно молодых людей, являющееся результатом гиперпродукции себума и закупорки гиперплазированных сальных желез с последующим их воспалением. Проявляется акне открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными элементами в виде папул, пустул, узлов [1—3].

Патогенез акне имеет 4 основных звена:

- гиперпродукция кожного сала гиперплазированными сальными железами;
- фолликулярный гиперкератоз;
- размножение микроорганизмов;
- воспаление [1—3].

Гиперпродукция кожного сала является чаще всего следствием органических или функциональных нарушений со стороны эндокринной системы.

Согласно современным представлениям фолликулярный гиперкератоз носит компенсаторный характер, являясь следствием гиперпродукции кожного сала, приводящей к нарушению ороговения посредством избыточного накопления в клетках зернистого слоя филагрина, а в клетках шиповатого слоя — про-

филагрина [1]. Есть данные в литературе, подтверждающие влияние гиперандрогении на фолликулярную кератинизацию [2]. Кроме того, гиперкератоз может являться следствием хронического воспаления.

Как известно, среди микроорганизмов в патогенезе акне ключевую роль играет *P. acne*, но в области волосяных фолликулов обнаруживаются также *M. furfur* и *Staph. epidermidis*, которые тоже участвуют в развитии воспаления [2, 3]. Недавние исследования показали, что микробный агент провоцирует продукцию воспалительных цитокинов посредством толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) [4]. *P. acnes* несут лиганды TLR на своей поверхности [5]. При акне волосяные фолликулы окружены макрофагальными клетками, экспрессирующими на своей поверхности TLR2. Кроме того, развитию воспаления способствует стимуляция *P. acne* продукции интерлейкина-8 и -12 [4].

При лечении больных с нетяжелым течением акне акцент делается на наружную терапию. Обязательными являются средства базового ухода за кожей. Наиболее часто используемыми средствами наружной терапии являются местные антибиотики и азелаиновая кислота.

Из антибиотиков чаще используется клиндамицин. Этот препарат относится к антибиотикам группы линкозамидов. Обладает широким спектром действия, бактериостатик, связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. В отношении ряда грамположительных кокков возможно бактерицидное действие клиндамицина. Препарат *Клиндовит* содержит в своем составе 1% клиндамицин в форме геля. Кроме того, в его составе присутствует оказывающий противовоспалительное и успокаивающее действие аллантоин, а также эмомент *vital ET*, обеспечивающий смягчение кожи и улучшение переносимости препарата.

Клиндовит гель быстро накапливается в комедонах больших акне, где проявляет антибактериальную активность. Средняя концентрация антибиотика в содержимом комедонов после нанесения геля значительно превышает показатель минимальной подавляющей концентрации для всех штаммов *P. acnes*.

При попадании клиндамицина фосфата на кожу происходит его превращение в клиндамицин в результате гидролиза в выводных протоках сальных желез. Именно клиндамицин и является активной субстанцией. При лечении клиндамицином количество воспалительных элементов уменьшается на 50% у 2/3 больных. Биодоступность клиндамицина при наружном использовании низкая, поэтому системные побочные эффекты не выражены. Наружная терапия клиндамицином не вызывает гиперчувствительности кожи [1]. Этот препарат также может оказывать противовоспалительное действие, препятствуя хемотаксису нейтрофилов [7]. Показано, что топические препараты с клиндамицином значительно более эффективны, чем топический тетрациклин [10]. В связи со сказанным представляется рациональным начинать лечение не тяжелых вульгарных угрей с назначения местных антибиотиков, в частности клиндамицина. Назначение именно этих средств позволяет быстро достичь клинического эффекта, что хорошо сказывается на психическом состоянии пациента и облегчает дальнейший контакт врача и пациента, повышая комплаентность. Однако длительная монотерапия топическими антибиотиками нерациональна, так как эти препараты не оказывают влияния на все звенья патогенеза акне.

Кроме того, при длительном лечении антибиотиками есть риск развития резистентности флоры [1, 3].

Одним из препаратов для лечения акне является азелаиновая кислота, которая выпускается в виде 15% геля. Это естественная органическая кислота, имеющая в своем составе 9 атомов углерода и две карбоксильные группы [1—3]. Она не обладает тератогенными и мутагенными свойствами, поэтому разрешена к использованию во время беременности и лактации [6]. Длительное лечение в течение 3—9 мес. приводит к значительному улучшению состояния кожи больных с акне [1—3]. При регулярном применении препаратов азелаиновой кислоты 2 раза в день в течение 2—3 мес. наблюдается снижение фолликулярной микробной колонизации более чем на 97% [1—3, 7]. Помимо этого, за счет влияния на гиперактивные меланоциты через ингибирование тирозиназы препарат дает выраженный депигментирующий эффект, что обуславливает профилактическое действие в отношении постакне [2]. Азелаиновая кислота оказывает действие на большинство звеньев патогенеза акне: воспаление, гиперкератоз, активацию *P. acne*. Антимикробная активность препарата обусловлена угнетающим действием азелаиновой кислоты на митохондрии. В то же время длительное лечение азелаиновой кислотой не приводит к развитию резистентности флоры. Кроме воздействия на *P. acne*, выявлена активность препарата в отношении *M. furfur* и *Staph. epidermidis et aureus, Candida albicans* [1, 2, 8]. Под влиянием азелаиновой кислоты происходит уменьшение гиперкератоза в результате деструкции тонофиламентов и угнетающего влияния препарата на синтез ДНК кератиноцитов и на количество и размер кератогиалиновых гранул. Эти эффекты обуславливают антикомедогенное действие [1, 2]. Помимо этих эффектов препараты азелаиновой кислоты оказывают противовоспалительное действие с уменьшением метаболизма нейтрофилов и снижением выработки ими свободнорадикальных форм кислорода [8].

Также есть данные об угнетающем влиянии азелаиновой кислоты на 5 α -редуктазу [3].

Азелаиновая кислота выпускается в форме крема и геля. Гель рекомендован для лечения воспалительных и невоспалительных акне, а также папулопусту-

ТАБЛИЦА

Сравнительная характеристика азелаиновой кислоты и клиндамицина

Препарат	Влияние на фолликулярный гиперкератоз	Подавление активности флоры	Уменьшение воспаления	Влияние на 5 α -редуктазу	Уменьшение содержания свободных жирных кислот в липидах кожи
Азелаиновая кислота	++	++	+	+	+
Клиндамицин	+	+++	+++	—	—

лезных форм розацеа. Форма крема более показана при мелазме и сочетании акне с такими осложнениями угревой болезни, как пигментные поствоспалительные пятна.

У 95,7% пациентов отмечается «хорошая» и «очень хорошая» переносимость лечения 15% гелем с азелаиновой кислотой [9].

Есть данные в литературе, подтверждающие большую эффективность комбинированной терапии (азелаиновая кислота + клиндамицин) в сравнении с

монотерапией этими препаратами [11]. Сравнительная характеристика азелаиновой кислоты и клиндамицина представлены в таблице.

Таким образом, при лечении акне легкой и средней степени тяжести возможна комбинация наружного препарата клиндамицина и препарата азелаиновой кислоты по следующей схеме: клиндамицин 2 раза в день + азелаиновая кислота 1 раз в день в течение 6—8 нед., затем монотерапия азелаиновой кислотой 2 раза в день длительно (3—9 мес.). ■

Литература

1. Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева. М.: Бином 2007; 216.
2. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография М.: Ютком. 2009; 288.
3. Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2008; 632.
4. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535—1541.
5. Nagy I., Pivarcsi A., Kis K. et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195—2205.
6. Fluhr J.W., Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 03: 8: Suppl 1:S24—30.
7. Tirgar et al. Comparison of the Effect of Azelaic Acid 20% And Clindamycin 1% In the Treatment of Mild And Moderate Acne. *Iranian J Dermatol. Iranian Society of Dermatology* 2009; 106—110.
8. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт использования нового препарата азелаиновой кислоты — геля скинорен — в терапии угревой сыпи. *Клин. дерматол. и венерол.* 2005; 1: 31—36.
9. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; 01: 7(1): 13—6.
10. Russell J.J. Topical Therapy for Acne. *Am Fam Physician*. 2000 Jan 15; 61(2): 357—365.
11. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M. et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2011 Dec; 30(4): 286—91.

Эффективность применения средств лечебной косметики «Айсида» в наружной терапии акне

О.А. Сидоренко, Л.А. Анисимова

Efficiency of application of Aisida cosmeceutical in the external therapy of acne

O.A. SIDORENKO, L.A. ANISIMOVA

об авторах: ►

О.А. Сидоренко — д.м.н., асс. кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета

Л.А. Анисимова — к.м.н., асс. кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета

Представлены данные о проведенном клиническом исследовании по оценке эффективности применения средств лечебной косметики линии «Айсида» в комплексной терапии акне.

Ключевые слова: **акне, наружная терапия, изотретиноин, линия «Айсида».**

This paper presents the results of the performed clinical study to determine the effectiveness of use of therapeutic cosmetics of AYSIDA line in complex therapy of acne.

Key words: **acne, external therapy, isotretinoin, AYSIDA line.**

■ Особенностью сегодняшнего дня является повышенное внимание к внешнему виду, что отражает успешность человека в социальной среде. В связи с этим одной из актуальных проблем в дерматологии остается терапия угревой болезни, которая поражает почти 85% людей в возрасте от 12 до 24 лет и 11% лиц старше 25 лет [1, 2, 5—8]. Расположение сыпи преимущественно на лице нередко приводит к формированию психоэмоциональных расстройств, снижает самооценку, влияет на выбор профессии.

Согласно современным представлениям акне рассматривается как конституционально детерминированное заболевание, в патогенезе которого выделяют несколько основных механизмов:

- гиперпродукцию и изменение состава кожного сала в результате андрогенной гиперстимуляции функции сальных желез или повышенной чувствительности последних к андрогенам;
- фолликулярный гиперкератоз, нарушающий эвакуацию кожного сала, создающий условия для колонизации сальных желез и волосяных фолликулов микроорганизмами;
- рост и размножение микроорганизмов, в первую очередь *Propionibacterium acnes*, вызывающих воспалительную реакцию с формированием папу-

лопустулезных и узловато-кистозных высыпаний [1—3].

P. acnes являются грамположительными, неподвижными липофильными палочками, факультативными анаэробами. Колонизация фолликулов *P. acnes* отмечается уже на стадии микрокомедонов. Дальнейшее их размножение приводит к увеличению количества вырабатываемых бактериальных липаз, которые расщепляют триглицериды кожного сала на жирные кислоты, обладающие свойством повреждать окружающие ткани и вызывать сдвиг pH в щелочную сторону и способствовать микробной колонизации сально-волосяных фолликулов. *P. acnes* синтезируют полиморфно-нуклеарный лейкоцитарный хемотаксический фактор, формируя лейкоцитарный вал вокруг фолликула. Лейкоциты в присутствии антител к *P. acnes* и комплемента высвобождают гидролитические ферменты, способные повреждать фолликулярную стенку извне и способствовать контакту кожного сала с окружающей дермой, что ведет к воспалительной реакции. Кроме того, *P. acnes* могут продуцировать вазоактивные амины, которые также участвуют в развитии воспаления. Отмечается вовлечение в патогенез угрей иммунных механизмов. *P. acnes* содержат антигены, которые стимулируют выработку антител, развиваю-

щаяся вследствие этого иммунная реакция активирует систему комплемента. *P. acnes* способны индуцировать выработку мононуклеарными клетками цитокинов: интерлейкина-8, интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли [1, 8, 9].

В связи с этим очевидно благоприятное влияние снижения количества колонизирующих кожу штаммов микроорганизмов на течение угревой болезни. В арсенале средств для местного лечения акне применение антибактериальных препаратов считается этиологически и патогенетически оправданным [2—4, 7].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности комбинации местных средств по уходу за кожей серии «Айсид», очищающего молочка и крема-геля для жирной и комбинированной кожи лица, в сочетании с базовой терапией при угревой болезни. Антибактериальный эффект лечебной косметики «Айсид» обеспечен содержанием в ней АСД (антисептика стимулятора Дорогова), а также ионами серебра. АСД, помимо мощного антисептического действия, также является мощным адаптогеном, повышает иммунитет и уровень обменных процессов, восстанавливает водно-липидный баланс и увлажняет кожу.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе консультативной поликлиники РостГМУ. Под нашим наблюдением находилось 30 пациенток женского пола с акне в возрасте от 13 до 18 лет с длительностью заболевания от 6 мес. до 3 лет. У всех пациенток отмечалось среднетяжелое течение акне, характеризующееся наличием 10—20 комедонов, преимущественно закрытых, и папулопустул числом от 10 до 15 на одной половине лица. Для оценки тяжести клинических проявлений акне использовали дерматологический индекс акне ДИА, учитывающий количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные < 5 баллов, умеренное количество 6—15 баллов, большое количество > 15. Интерпретация результатов проводилась по следующим параметрам: ДИА < 5 — легкая степень тяжести, ДИА 6—10 — среднетяжелая и ДИА 10—15 — тяжелая степень акне.

При изучении наследственности в исследуемой группе акне у родителей пациенток отмечалось в 86% случаев.

Наблюдавшиеся пациентки методом слепой выборки были разделены на две группы по 15 человек. Пациенты 1-й группы получали наружно очищающее молочко «Айсид» 2 раза в день, утром — крем-гель для жирной и комбинированной кожи лица «Айсид», вечером — изотретиноин в форме геля или крема в зависимости от типа кожи, пациентки 2-й группы получали монотерапию препаратами изотретиноина также в форме геля или крема.

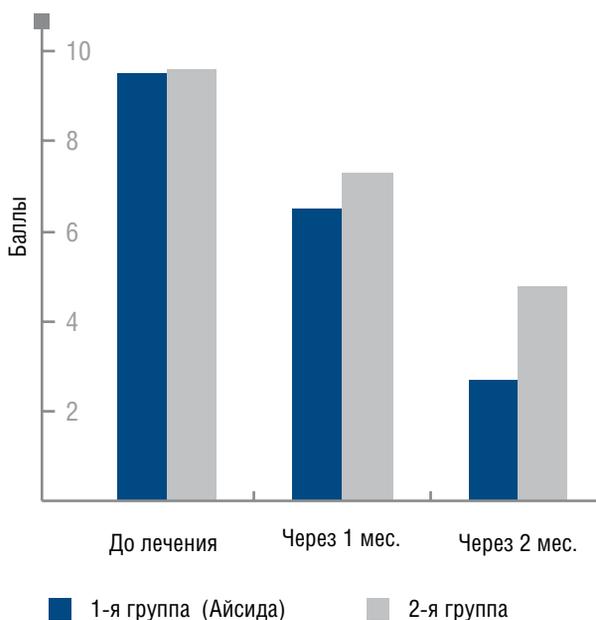


Рис. Динамика средних значений ДИА в результате лечения

Исходное значение индекса ДИА колебалось от 8,15 до 10,03 балла и в среднем составило в 1-й группе — 9,48 балла, во 2-й группе — 9,56 балла.

Материалы исследования обрабатывались методом вариационной статистики, вычисляли среднееарифметическое (M), ошибку (m), критерий Стьюдента (t).

Оценку клинической эффективности терапии в данных группах проводили через 1 и 2 месяца наблюдения.

Результаты

Через месяц лечения у пациентов 1-й группы наблюдалось снижение индекса ДИА до 6,48 балла, во 2-й группе — до 7,27 балла (см. рис.). При этом у пациентов 1-й группы наряду с более выраженной положительной динамикой индекса ДИА отмечалось также отсутствие ощущения стянутости и сухости кожи, шелушения и ощущение дискомфорта, которое констатировали все пациентки 2-й группы. Ко второму месяцу терапии динамика показателей индекса ДИА имела еще более выраженные различия у пациенток обеих групп (у 1-й группы — 2,66 балла, у 2-й — 4,78 балла). Всеми пациентками отмечена хорошая переносимость средств лечебной косметики «Айсид».

Заключение

Таким образом, включение в комплексную терапию акне лечебного ухода линии «Айсид» позволило не только добиться более выраженного клинического эффекта, но и способствовало устранению побочных эффектов топических ретиноидов (сухости и шелушения). ■

Литература

1. Альбанова В.И., Шишкова М.В. Угри. Патогенез. Клиника. Лечение. М.: БИНОМ. 2009.
2. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медкнига, Н. Новгород: НГМА; 2003.
3. Российское общество дерматовенерологов. Акне. Клинические рекомендации. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010.
4. Белькова Ю.А., Петрунин Д.Д. О местном применении антибактериальных препаратов в терапии акне. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; (3) : 75—85.
5. Данилова А.А., Шеклакова М.Н. Акне. Русский медицинский журнал. 2001; (11): 452—456.
6. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ. 2009.
7. Gollnik H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003. 49(1 Suppl): 1—37.
8. Musumeci M.L., Schlecht D.P., West L.E. et al. Topical treatment of acne vulgaris. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia; 2005; 140: 713—22.
9. Karvonen S.L., Rasanen L., Cunliffe W.J. et al. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatolology 1998; 189: 344—9.

АЙСИДА

При экземе, дерматите – всегда Айсиды на защите!



Косметика Айсиды:

- купирует воспаление, гиперемию и раздражение
- снимает зуд и шелушение
- предотвращает развитие вторичной инфекции
- восстанавливает и длительно увлажняет кожу

**НЕ содержит гормонов, ароматизаторов
и ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

www.aicida.ru

Телефон горячей линии: **8-800-700-14-41**

Дополнительная информация: **8-495-783-94-31**

Реклама. Свидетельство о гос. регистрации:
RU.77.99.03.001.E.050405.12.11 от 05.12.2011
RU.77.99.03.001.E.050409.12.11 от 05.12.2011

Комбинированные препараты в наружном лечении акне: современные данные

Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

Combined pharmaceuticals in the external treatment of acne: modern data

E.R. ARAVYISKAYA, E.V. SOKOLOVSKY

об авторах: ►

Е.Р. Аравийская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

В статье приводятся сведения об эффективности готовых комбинированных препаратов для лечения акне, обсуждается синергетический эффект готовой комбинации адапален/бензоилпероксид.

Ключевые слова: **адапален, бензоилпероксид, антибиотикорезистентность, синергетический эффект.**

The article contains data on the efficiency of ready combined pharmaceuticals in acne treatment and discusses the synergic effect of the new adapalene / benzoyl peroxide combination.

Key words: **adapalene, benzoyl peroxide, antibiotic resistance, synergic effect.**

■ Лечение акне невозможно представить без наружной терапии с использованием препаратов, действующих на основные патогенетические звенья заболевания. Вместе с тем многофакторный патогенез данного дерматоза и определенные лимитации в терапевтическом арсенале диктуют необходимость применения комбинации препаратов с комплементарным механизмом действия [1—5]. Современные исследования показывают, что механизмами развития акне являются нарушения процессов кератинизации в области сально-волосяного аппарата и избыточная способность кератиноцитов к сцеплению, повышенная продукция кожного сала, гиперколонизация *P. acnes* и воспаление [2—6].

До недавнего времени для наружного лечения акне использовали монопрепараты либо их сочетание. Исходя из рекомендаций Международного Комитета «Global Alliance Acne Treatment» (GA), при легком течении акне с преобладанием комедонов (т. н. комедональная форма) показаны топические ретиноиды, а при наличии папулопустулезных высыпаний — топические ретиноиды в сочетании с топическими антибиотиками и/или бензоилпероксидом (БПО). При среднетяжелом течении к наружным препаратам первого выбора относят топические ретиноиды в сочетании с БПО [6]. Рекомендации GA были сформулированы на основании большого количества доказательных исследований. В частности, в

публикации J. Leyden (1988) было показано, что комбинация БПО или третиноина с топическими антибиотиками достоверно более эффективна, чем БПО, третиноин или антибиотики по отдельности: зарегистрировано достоверно более быстрое начало эффекта, уменьшение количества высыпаний, численности *P. acnes*, а также свободных жирных кислот в кожном сале [7]. Комбинация третиноина (0,1%) с БПО (6% в моющем средстве) приводила к быстрому уменьшению численности *P. acnes* без усиления раздражающего действия [8, 9]. Аналогичные результаты получены при использовании комбинации ретиноевой кислоты и антибиотиков, при этом авторами отмечено отсутствие характерного для ретиноидов обострения [10]. Комбинация тазаротена или третиноина с клиндамицином или БПО vs монотерапии тазаротеном или третиноином была более эффективной [11]. J. Wolf и соавт. (2003) в рандомизированном исследовании у 249 пациентов с легким и среднетяжелым течением акне продемонстрировали высокую эффективность комбинации адапалена с клиндамицином [12]. D. Thiboutot и соавт. (2005) также показали, что комбинация адапалена с топическим клиндомицином оказалась высокоэффективной: к 12-й неделе лечения достоверно снижалось общее количество, количество воспалительных и невоспалительных акне, было характерно быстрое начало эффекта без побочных действий [13]. Таким образом, большинство

авторов пришло к выводу, что комбинация топических ретиноидов с топическими антибиотиками охватывает как минимум три патогенетических фактора: комедогенез, размножение микроорганизмов и воспаление [5, 10, 12, 14, 15]. При этом все монопрепараты рекомендовали пациентам наносить на кожу последовательно.

В последние годы в мировой дерматологии широкое распространение получили готовые комбинированные наружные препараты, включающие два действующих средства, введенных в одну основу. Именно это способствует, по мнению многих исследователей, эффективному воздействию на максимальное количество звеньев патогенеза акне [2—6, 15].

Следует подчеркнуть, что идея применения таких средств существовала давно. Еще в 80-е годы было показано, что комбинация эритромицина с цинком (раствор 4% эритромицина + 1,2% ацетат цинка — Zinerit) являлась достоверно более эффективной в отношении количества акне и уменьшения тяжести заболевания, чем монопрепарат, содержащий только топический антибиотик (2% эритромицин — Eryderm) [16]. Тогда же было показано, что готовые комбинированные средства (раствор 4% эритромицин + 1,2% ацетат цинка или гель 4% эритромицин + 1,2% октоат цинка) оказались более эффективными в отношении клинических проявлений акне, чем плацебо, и их действие сопоставимо с системным тетрациклином [17]. Подчеркивалась активность такой комбинации в отношении *P. acnes*, в том числе — эритромицин-резистентных [8, 18]. Отмечали также комплексное воздействие на другие звенья патогенеза. Включение соединений цинка, по мнению исследователей, способствовало не только противовоспалительному и дезинфицирующему эффектам, но и снижению продукции кожного сала [19]. Имеются указания на существенное уменьшение содержания свободных жирных кислот в липидах кожи и увеличение количества триглицеридов кожного сала [20]. Вместе с тем отсутствовало влияние на процессы кератинизации в сально-волосяном аппарате.

В дальнейшем было показано, что монотерапия антибиотиками приводит к риску развития широкой резистентности *P. acnes*, а также *Staph. aureus* [4—6, 15]. Это привело к рекомендации отказа от монотерапии акне топическими антибиотиками [6, 15]. Исследователи подчеркивали, что эта потенциальная резистентность может быть лимитирована комбинированными препаратами, действующими на различные звенья патогенеза акне [4, 13]. Тогда стали появляться различные наружные комбинации топических ретиноидов (третиноина, тазаротена, ретиноевой кислоты, адапалена) или БПО с топическими антибиотиками (эритромицином, клиндамицином и др.). Показана высокая эффективность таких комбинаций как в отношении воспалительных и невоспалительных акне, так и в отношении резистентных бактерий. Например, готовый комбинированный препарат, включающий БПО (5%) и

клиндомицин (1%) (Diac) продемонстрировал достоверное снижение количества высыпаний, численности *P. acnes* без раздражающего действия, характерного для БПО [7, 9, 21]. Подчеркивалось, что нанесение 1 раз в день существенно повышает приверженность пациентов к лечению [21].

К настоящему моменту российские дерматологи имели в распоряжении следующие готовые комбинации ретиноидов и антибиотиков: Изотрксин (GSK), включающий изотретиноин и эритромицин и Клензит С (Гленмарк), включающий адапален и клиндомицин. Со всем недавно появился новый готовый комбинированный препарат Эффезел (Галдерма), в состав которого входит адапален (0,1%) и БПО (2,5%). Этот новый препарат хорошо исследован нашими зарубежными коллегами на большом количестве пациентов и в настоящее время является самым востребованным наружным средством для лечения акне [5]. Примечательно, что средство следует наносить 1 раз в день, что, безусловно, способствует приверженности к лечению.

Идея того, что сочетание адапалена и БПО является наиболее оптимальным для лечения акне vulgaris, подтверждается, прежде всего, накопленными сведениями о механизмах действия указанных средств.

К настоящему моменту известно, что ретиноид адапален обладает антикомедогенным, комедолитическим и противовоспалительным эффектами [3, 4, 6, 14, 22]. Важно, что этот агент оказывает влияние на состояние адаптивного иммунного ответа, задействованного в патогенезе акне. Так, выявлено дозозависимое подавление толл-подобных рецепторов (toll-like receptors 2, TLR2) на кератиноцитах, снижение продукции разнообразных провоспалительных цитокинов, активности матриксных металлопротеиназ [7, 14, 23]. Адапален оказался более эффективным в клиническом отношении по сравнению с другими ретиноидами (третиноин, тазаротен), а также — стабильным в отношении воздействия видимого света и ультрафиолетового воздействия, чем третиноин, что важно при производстве топических препаратов [6, 22].

БПО известен как наиболее мощный противомикробный агент, причем более эффективный, чем топические антибиотики [1—3]. Следует подчеркнуть, что БПО — средство, хорошо знакомое специалистам, уже используется в дерматологии более полувека. Благодаря мощному дезинфицирующему действию его применяли в дерматологии для лечения трофических язв, возможный кератолитический эффект этого препарата широко использовался при наружной терапии ихтиозов, а отбеливающие свойства — при различных пигментациях кожи [1, 2]. По мнению W. Cunliffe (1988), это был первый препарат для наружного лечения акне, который дал реальные клинические результаты [3]. БПО оказывает выраженное антибактериальное действие на *P. acnes* и *Staph. epidermidis* за счет мощного окислительного эффекта. Именно этим может быть

объяснен выраженный позитивный эффект в отношении воспалительных акне, в особенности пустулезных, выявленный в многочисленных исследованиях [1, 24]. Сравнительные исследования антибактериальной активности бензоил пероксида и эритромицина, а также бензоил пероксида и клиндамицина фосфата показали существенные преимущества бензоил пероксида [24, 25]. Было доказано, что это средство активно воздействует на штаммы, резистентные к антибиотикам, в частности к эритромицину [25]. Считают, что данный препарат не вызывает появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [3, 24, 25].

Что касается мнения специалистов о новом готовом комбинированном препарате, содержащем адапален и БПО, то D. Thiboutot и соавт. (2007) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали профиль эффективности и безопасности готового геля адапален/БПО у 517 пациентов. 12-недельное использование указанного препарата привело к достоверному более быстрому уменьшению количества акне по сравнению с монотерапией адапаленом или бензоил пероксидом. Профиль безопасности и переносимости при этом были сопоставимы с таковыми при лечении адапаленом [26].

В мировой дерматологии накоплены сведения о продолжительном применении препарата. D. Pariser и соавт. (2007) продемонстрировали, что 12-месячное использование адапален/БПО геля было безопасно и эффективно у пациентов с акне vulgaris. Авторы подчеркивают, что раздражающее действие препарата было слабовыраженным и имело место лишь на ранних этапах лечения. Примечательно, что достоверное уменьшение количества воспалительных и невоспалительных акне отмечалось уже через 1 нед. после начала терапии и сохранялось до конца исследования (70 и 76% соответственно) [27].

В 2009 г. H. Golnick и соавт. опубликовали результаты сравнительного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования эффективности и безопасности комбинированного геля 0,1% адапален/2,5% БПО по сравнению с 0,1% адапален-гелем, 2,5% БПО-гелем и плацебо. В это трансатлантическое исследование было вовлечено 1670 пациентов из Европы и Северной Америки. Авторами выявлено, что комбинированное средство оказалось существенно более эффективным, чем монопрепараты и плацебо, в отношении общего количества высыпаний, воспалительных и невоспалительных акне. Наибольшая удовлетворенность пациентов результатами лечения отмечена при лечении гелем, содержащим адапален/БПО. Подчеркивается синергетический эффект комбинированного препарата. Примечательно, что достоверное клиническое улучшение было зарегистрировано через 1 нед. только у пациентов, применявших адапален/БПО гель, что соответствует данным других исследователей. Наибольшая частота побочных эффек-

тов в виде сухости кожи легкой/средней степени выраженности наблюдалась чаще у лиц, получавших комбинированный препарат и на начальных этапах лечения. В дальнейшем переносимость была сопоставима с таковой при терапии адапаленом. Авторы документируют, что указанный побочный эффект был транзиторным [4].

Обнаружено также, что гель адапален/БПО оказался эффективен при лечении пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми акне в случае сочетания с системным доксициклином [27, 28]. Подчеркивается значимость этого препарата в поддерживающей терапии после достижения клинического улучшения [29].

Важно также еще раз подчеркнуть, что многолетними исследованиями было доказано, что ни топические ретиноиды, ни БПО не вызывают появления резистентных штаммов *P. acnes* [2, 3]. Этот факт подтверждает значимость назначения указанной комбинации при потенциальной и реальной резистентности к антибактериальным препаратам. J. Leyden и соавт. (2011) изучали воздействие адапален/БПО геля на чувствительные и резистентные к антибиотикам штаммы пропионобактерий у 30 добровольцев. Было показано, что 4-недельное использование препарата привело к существенному уменьшению плотности популяции *P. acnes* на коже в целом, а также к достоверному снижению количества штаммов, резистентных к эритромицину, тетрациклину, клиндамицину, доксициклину и миноциклину. А у ряда пациентов, как подчеркивают авторы, удалось добиться полной эрадикации антибиотикорезистентных бактерий [30].

В публикациях, посвященных обсуждаемому препарату, все чаще упоминается феномен «синергетического эффекта». Действительно, уровень успешных результатов комбинации адапален/БПО был выше, чем аналогичные показатели при монотерапии каждым из ингредиентов или плацебо [27, 25]. Синергетический эффект показан также в работе J. Tan и соавт. (2010), у которых под наблюдением было 3855 пациентов [31]. Более того, отмечен уникальный факт: чем больше количество воспалительных акне до начала лечения, тем более высока результативность комбинации адапален/БПО [32]. В другом исследовании в биоптатах воспалительных акне выявлено более значимое снижение экспрессии ряда маркеров пролиферации/дифференцировки и факторов врожденного иммунитета при экспозиции комбинированного препарата адапален/БПО по сравнению с адапаленом и БПО по отдельности: Ki67, $\alpha 2$ и $\alpha 6$ -интегринов, TLR-2, β -дефенсина и ИЛ-8 [33]. Скорее всего, синергизм в отношении противовоспалительного действия обусловлен элиминацией *P. acnes* бензоил пероксидом, с одной стороны, и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов за счет подавления активности толл-подобных рецепторов (TLR-2) на кератиноцитах адапаленом — с другой. В результате указанные два ингредиента уменьшают вклад пропио-

нибактерий в развитие акне. Кроме того, пенетрация БПО в кожу усиливается в присутствии ретиноида. Все это приводит к изменению «микrokлимата» в области сально-волосяного аппарата [4]. Большинство авторов ассоциируют синергетический эффект с комбинированными механизмами адапалена и БПО в отношении акне [4, 33, 34].

В заключение следует подчеркнуть, что новый комбинированный препарат Эффезел (Галдерма), содержащий 0,1% адапалена и 2,5% БПО, является высокоэффективным и безопасным. Позитивные качества этого средства продемонстрированы в большом количестве исследований. Потенциальный раздражающий эффект может быть минимизирован адекватным базовым уходом. ■

Литература

1. Аравийская Е.П., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Акне. В: Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция / Под ред. Е.В.Соколовского. СПб.: «Сотис» 1998; 68—100.
2. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография. М.: ЮТКОМ 2009.
3. Cunliffe W.J. Acne. London: Martin Dunitz; 1988.
4. Gollnick H.P., Draelos Z., Glenn M.J. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *BJD* 2009; 161(5): 1180—1189.
5. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV* 2012; 26(suppl. 1): 1—29.
6. Thiboutot D., Gollnick H.P., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *JAAD* 2009; 60(5): suppl. 1: 1—50.
7. Leyden J., Kaidbey K., Levy S.F. The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of *Propionibacterium acnes*. An in vivo comparative study. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 263—266.
8. Brown S.K., Shalita A.R. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351: 1871—1876.
9. Shalita A.R., Rafal E.S., Anderson D.N. et al. Compared efficacy and tolerability of tretinoin 0,1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003; 72: 167—172.
10. Verschoore M. et al. Topical retinoids. Their uses in dermatology. *Dermatol Clin* 1993; 11: 107—115.
11. Weiss J.S., Ellis C.N., Goldfarb M.T. et al. Tretinoin therapy: practical aspects of evaluation and treatment. *J Int Med Res* 1990; 18(Suppl. 3): 41—48.
12. Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.I. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multi-center randomized, investigator-blind study. *JAAD* 2003; 49(suppl.): 211—217.
13. Thiboutot D., Shalita A., Yamauchi P.S. et al. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed* 2005; 4: 138—146.
14. Bikowsky J.B. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drug Dermatol* 2005; 4: 41—47.
15. Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006; 118: 1188—1199.
16. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E. et al. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *BJD* 1989; 121(4): 497—502.
17. Feucht C.L., Allen B.S., Chalker D.K. et al. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. *JAAD* 1980; 3(5): 483—491.
18. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I. et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *BJD* 1994; 131: 331—336.
19. Piérard G.E., Piérard-Franchimont C. Effect of a topical erythromycin-zinc formulation on sebum delivery. Evaluation by combined photometric-multi-step samplings with Sebutape. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(5): 410—413.
20. Strauss J.S., Stranieri A.M. Acne treatment with topical erythromycin and zinc: effect of *Propionibacterium acnes* and free fatty acid composition. *JAAD* 1984; 11(1): 86—89.
21. Taylor G.A., Shalita A.R. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 261—265.
22. Michel S., Jomard A., Démarchez M. Pharmacology of adapalene. *BJD* 1998; 139(suppl. 52): 3—7.
23. Tenaud I., Khammari A., Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* 2007; 16(6): 500—506.
24. Burke B., Eady E.A., Cunliffe W.J. Benzoyl peroxide versus topical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. *BJD* 1983; 108: 199—204.
25. Swinyer L.J., Baker M.D., Swinyer T.A., Mills O.H. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *BJD* 1988; 199: 615—622.
26. Thiboutot D.M., Weiss J., Bucko A. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *JAAD* 2007; 57: 791—799.
27. Pariser D.M., Westmoreland P., Morris A. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 899—905.
28. Stein Gold L Cruz A., Eichenfield L., Tan J. et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%—benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis* 2010; 85: 94—104.
29. Poulin Y., Sanchez N.P., Bucko A., Fower J. et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *BJD* 2011; 164(6): 1376—1382.
30. Leyden J., Preston N., Osborn C., Gottschalk R.W. In-vivo effectiveness of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel on antibiotic-sensitive and resistant *propionibacterium acnes*. *Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4(5): 22—26.
31. Tan J., Gollnick H.P.M., Loesche C. et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%—benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatol Treatment* 2010; Early Online: 1—9.
32. Feldman S.R., Tan J., Poulin Y. et al. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. *JAAD*, article in press: 10.1016/j.jaad.2010.03.036 (published online March 23, 2011).
33. Zuliani T., Khammari A., Chaussy H. et al. Ex vivo demonstration of a synergistic effect of adapalene and benzoyl peroxide on inflammatory acne lesions. *Exp Dermatol* 2011; 20(10): 850—853.
34. Tan J., Stein Gold L., Schlessinger J. et al. Short-term combination therapy and long-term relapse prevention in the treatment of severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(2): 174—180.

«Проактивная» наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых — новый, эффективный тактический подход

Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.М. Засадкевич

Proactive external therapy of children and adults, suffering from atopic dermatitis — new effective tactic approach

N.V. KUNGUROV, M.M. KOHAN, Y.V. KENIKSFIRST, Y.M. ZASADKEVICH

об авторах: ►

Н.В. Кунгуров — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

М.М. Кохан — д.м.н., руководитель научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ю.В. Кениксфест — к.м.н., ведущий научный сотрудник научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ю.М. Засадкевич — к.м.н., младший научный сотрудник научного клинического отдела ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Цель. Оценить эффективность наружной терапии атопического дерматита (АтД) мазью такролимуса 0,03 и 0,1% у детей и взрослых соответственно.

Материал и методы. Представлены результаты длительного клинического наблюдения за 38 больными АтД, получавшими наружную терапию мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) дважды в сутки в течение первого (активного) этапа лечения и в режиме поддерживающего лечения 2 раза в неделю, проводимого до 3 мес.

Результаты. Установлена высокая эффективность терапии с достижением клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,8% детей и 75,0% взрослых пациентов с АтД, восстановление качества жизни больных, сохранение достигнутых результатов лечения на протяжении 3 мес. поддерживающего лечения.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о рациональности использования мази такролимуса в режиме «проактивной» терапии.

Ключевые слова: **атопический дерматит, наружная терапия, такролимуса мазь.**

Target. To evaluate the efficiency of the external therapy of atopic dermatitis with 0,03% tacrolimus ointment and 0,1% tacrolimus ointment of children and adults accordingly.

Material and methods. Were submitted results of the long-term clinical supervision of 38 patients, suffering from atopic dermatitis, receiving the external therapy with 0,03% tacrolimus ointment (children) and 0,1% tacrolimus ointment (adults) twice a day during the first (active) stage of treatment in the support therapy mode 2 times a week, carried out up to 3 months.

Results. The high therapeutic efficiency was established with clinical remission and considerable improvement at 88,8% of children and 75,0% of adults with atopic dermatitis, patients' life quality recovering, maintenance of achieved treatment results during 3 months of supporting therapy.

Opinions. Obtained results witness the expedience of the use of tacrolimus ointment in the proactive therapeutic mode.

Key words: **atopic dermatitis, external therapy, tacrolimus ointment.**

■ Проблема эффективного и безопасного наружного лечения обострений атопического дерматита (АтД) у детей и взрослых остается актуальной до настоящего времени [1, 2]. Не менее важным является также сохранение клинической ремиссии у пациентов с АтД, предотвращение рецидивов заболевания, чему достоверно способствуют соблюдение гипоаллергенной диеты и организация гипоаллергенной окружающей среды, санация сопутствующих заболеваний систем и органов, адекватный и перманентный уход за кожей больных АтД [3—5]. В последние годы в клинических руководствах по лечению больных АтД содержатся обоснованные рекомендации по изменению тактики проведения наружной терапии и описывается новый подход к топической терапии, получивший название «проактивного». Данная тактика наружного лечения предусматривает интенсивную топическую противовоспалительную терапию в период обострения дерматоза, продолжающуюся до полного регресса высыпаний, с последующим долгосрочным наружным лечением противовоспалительными средствами в низких дозах (как правило, 2 раза в неделю). При этом аппликации активного противовоспалительного лекарственного средства назначаются на ранее пораженные участки кожи и одновременно перманентно используются эмоленты на непораженную кожу [6—8]. Результаты проведенных исследований клинической эффективности и безопасности нового «проактивного» тактического подхода к наружному лечению АтД доказательно свидетельствуют о рациональности его применения в целях предотвращения развития ранних рецидивов заболевания, увеличения периода клинической ремиссии, а также о позитивном влиянии на иммунные факторы развития АтД. Наиболее убедительно эффективность «проактивной» терапии больных АтД была продемонстрирована при использовании препарата такролимус. Такролимус (мазь Протопик® 0,03 и 0,1%) относится к клинико-фармакологической группе противовоспалительных препаратов для наружного применения, является селективным ингибитором активации Т-клеточного звена иммунитета, а также синтеза и высвобождения медиаторов воспаления, показан для наружного лечения больных АтД детей от 2 лет и взрослых.

Тактика «проактивной» терапии больных АтД с использованием топического иммуномодулятора такролимуса (мазь 0,1 и 0,03%) была изучена в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Проведено сравнительное двойное слепое 12-месячное клиническое исследование с участием 257 взрослых пациентов с АтД легкой, средней степени тяжести и тяжелым АтД. После проведения начального лечения обострения АтД с применением мази такролимуса (0,1%) два раза в сутки и при достижении регресса высыпаний пациенты были рандомизированы в две группы. Больные первой группы получали «проак-

тивную» терапию мазью такролимуса (0,1%) дважды в неделю, пациенты второй группы два раза в неделю использовали мазь плацебо. В случае развития обострения больные переходили на использование препарата 2 раза в день. «Проактивное» лечение на протяжении 12 мес. способствовало тому, что обострения АтД у данных больных наблюдались в 3 раза реже, чем в группе пациентов, получавших лечение только в период обострений; средний срок наступления рецидива заболевания при проведении «проактивного» лечения составил 142 дня в сравнении с 15 днями у больных без такового. Показано, что «проактивное» лечение значимо улучшает качество жизни у пациентов со средними и тяжелыми проявлениями заболевания и приводит к снижению количества потребления активного препарата у пациентов с тяжелым АтД в сравнении с «реактивным» режимом лечения [9].

Аналогичное исследование эффективности «проактивной» терапии мазью такролимуса 0,03%, проведенное у детей с АтД, также выявило увеличение периода до первого обострения в среднем до 173 дней против 38 дней в группе пациентов, не получавших поддерживающее лечение, а также значимое снижение числа обострений заболевания в течение 12 мес. «проактивного» лечения [10]. Обобщая данные опубликованных клинических исследований по эффективности «проактивной» терапии мазью Протопик® у больных АтД детей и взрослых, J. Schmitt и соавт. (2011) подчеркивают необходимость дальнейшего накопления опыта применения указанной терапевтической тактики, анализа полученных данных с позиций длительной результативности и безопасности лечения, тогда как для отечественных специалистов новая тактика пролонгированной терапии больных АтД мазью такролимуса до настоящего времени остается неосвоенной, а научные публикации — единичными [11—13].

Материал и методы

Реализована наблюдательная Программа контроля эффективности и переносимости препарата Протопик® (такролимус) мазь 0,1 и 0,03% (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) у больных АтД детей и взрослых. Под наблюдением находились 38 пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения, из числа которых 18 детей в возрасте от 2 до 16 лет и 20 взрослых (18—35 лет), мужского пола — 16 больных, женского — 22. Все пациенты длительно — дети более года, взрослые от 5 до 30 лет и более — страдали АтД, отмечали частые обострения заболевания, несмотря на проводимую стандартную терапию, в том числе топическими глюкокортикостероидными средствами.

В период очередного обострения процесса на госпитальном этапе пациентам назначалась терапия в соответствии с действующим Стандартом оказания медицинской помощи больным АтД [14] и клиническими рекомендациями РОВД по ведению больных

АтД [15]. В лечении не использовали системные глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты и фототерапию. В качестве наружного средства наблюдаемым пациентам назначали мазь Протопик® 0,03% детям в возрасте от 2 до 16 лет и 0,1% мазь взрослым больным. В соответствии с установленными показаниями и режимом терапии, изложенными в Инструкции по медицинскому применению препарата Протопик®, на первом этапе лечения мазь Протопик использовали 2 раза в день (сроком от 3 до 6 нед.), затем в амбулаторном режиме сроком до 3 мес. продолжали поддерживающую топическую терапию мазью Протопик® 2 раза в неделю с использованием у детей с АтД 0,03%, а у взрослых больных — 0,1% мази. Дополнительно всем пациентам назначались увлажняющие средства по уходу за кожей — эмоленты, предпочтительно керамидсодержащие, наносимые 2—3 раза в день на участки повышенной сухости; рекомендовали соблюдение гипоаллергенной диеты и режима.

Все взрослые пациенты и родители детей, наблюдавшихся в рамках Программы, предоставили письменное информированное согласие на участие в ней. Эффективность лечения оценивали по динамике показателя стандартизованного индекса SCORAD, при этом вычисляли степень регресса индекса SCORAD от исходного и определяли число пациентов, достигших снижения индекса SCORAD на 50, 75 и 90% от исходного. Кроме того, фиксировали влияние заболевания на качество жизни по шкале дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), в медицинской документации отмечали развитие нежелательных явлений и переносимость наружного лечения.

Результаты

В наблюдательной Программе приняли участие 20 взрослых пациентов (8 мужчин, 12 женщин; средний возраст $21,1 \pm 1,9$ года; средняя продолжительность АтД $16,4 \pm 2,2$ года) и 18 детей (8 мальчиков, 10 девочек; средний возраст $11,5 \pm 1,5$ года; средняя продолжительность АтД $6,9 \pm 1,8$ года), общая продолжительность мониторинга больных составила около 4 мес. (118 дней).

До начала терапии в группе детей с АтД средний показатель индекса SCORAD составил $49,7 \pm 1,5$ балла, при этом у 7 больных была отмечена среднетяжелая степень (SCORAD > 15 баллов), а у 11 пациентов — тяжелый АтД (SCORAD > 40 баллов). В группе взрослых больных АтД индекс SCORAD в среднем достигал $63,2 \pm 4,4$ балла; среднетяжелый АтД выявлялся у 8 пациентов, тяжелый — у 12.

Проводимая терапия с использованием мази Протопик® 0,03% у детей и 0,1% мази Протопик® у взрослых пациентов 2 раза в день определяла позитивную динамику клинических проявлений АтД уже на 3—4-й день от начала лечения: уменьшался зуд кожи, гиперемия, отечность в области высыпаний.

К 14-му дню терапии показатели индекса SCORAD снижались у всех больных, при этом у детей регресс индекса SCORAD составил $51,0 \pm 5,1\%$, у взрослых больных АтД — $43,3 \pm 3,9\%$ (см. таблицу). В следующие 14 дней выраженность симптомов заболевания снижалась еще более значительно, и к 28-му дню лечения средние показатели индекса SCORAD составили у детей $9,2 \pm 1,6$ балла, а у взрослых пациентов — $16,9 \pm 2,0$ балла, был достигнут регресс показателя тяжести заболевания на $81,5 \pm 4,8$ и $73,3 \pm 4,4\%$ соответственно.

Индивидуальный анализ данных показал, что в группе детей с АтД у 8 (44,4%) из 18 пациентов процесс регрессировал практически полностью, у 8 пациентов — достигнуто состояние неполной клинической ремиссии с уменьшением индекса SCORAD более чем на 75% от исходного; у 2 больных регресс индекса SCORAD был в пределах 50%, однако зуд полностью отсутствовал.

Среди взрослых с АтД к 28-му дню лечения процесс полностью разрешился у 6 (30,0%) больных, у 9 пациентов наблюдалось уменьшение индекса SCORAD более чем на 75% от исходного, а у 5 пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания регресс составил 50% и более — этим больным активная терапия была продолжена до 6 нед.

Негативное влияние АтД на качество жизни пациентов после 28 дней активного лечения значительно уменьшилось. Так, показатель ДИКЖ в эти сроки снизился у детей в среднем до $4,8 \pm 1,2$ балла, у взрослых — до $4,7 \pm 1,0$ балла, что свидетельствует о практически полном восстановлении качества жизни пациентов (см. таблицу).

В группе детей с АтД после окончания этапа активной наружной терапии мазью такролимуса 0,03%, когда значения индекса SCORAD составляли от 3,3 до 9,9 балла (в среднем $9,2 \pm 1,6$ балла), все пациенты продолжили использование мази Протопик 0,03% в поддерживающем режиме 2 раза в неделю в сочетании с нанесением на кожу эмолентов 2—3 раза в день. В группе взрослых больных АтД у части пациентов активный период лечения мазью такролимуса 0,1% был продолжен до 6 нед., а перевод на поддерживающий режим лечения осуществлялся после уменьшения индекса SCORAD в среднем до 15 баллов.

Индивидуальный анализ клинических данных показал, что относительно высокие значения индекса SCORAD (в среднем $16,9 \pm 2,0$ балла) после 28-дневного периода активной терапии у взрослых больных АтД были обусловлены большей распространенностью кожного процесса, более выраженной лихенификацией и общей сухостью кожи, тогда как явления острого воспаления (отек, корки, зуд) были минимальными. Терапия мазью Протопик® 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) в поддерживающем режиме проводилась в течение 3 мес., а контрольные осмотры — через каждые 30 дней.

У детей в течение периода наблюдения индекс SCORAD имел тенденцию к дальнейшему снижению в среднем с $9,2 \pm 1,6$ до $6,2 \pm 1,9$ балла после курса поддерживающей терапии в течение 3 мес. (см. таблицу). Общее снижение индекса SCORAD у детей после окончания обоих этапов терапии достигало $87,4 \pm 3,3\%$ от исходного.

У взрослых пациентов тенденция к дальнейшему снижению выраженности симптомов АтД также прослеживалась, а среднее значение индекса SCORAD после поддерживающего лечения в течение 3 мес. составило $11,4 \pm 3,1$ балла, т. е. уменьшилось в среднем на $81,3 \pm 1,5\%$ от исходного значения.

Эффективность терапии мазью такролимуса в период поддерживающего лечения (58, 88 и 118-й день наблюдения) была определена у детей и взрослых по достижении регресса тяжести процесса — SCORAD 50, SCORAD 75, SCORAD 90 (см. таблицу).

Активная терапия детей с АтД мазью такролимуса 0,03% 2 раза в день позволила достигнуть клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,9% пациентов, а после окончания поддерживающего курса — сохранить это состояние (см. рисунок). В процессе наблюдения за детьми с АтД отмечено, что после 2 мес. поддерживающего лечения (88-й день наблюдения) ухудшение состояния кожи было зарегистрировано у 1 пациента, после 3 мес. (118-й день) — у 2 больных; при этом индекс SCORAD увеличился незначительно, оставаясь в пределах SCORAD 50 по сравнению с таковым до начала терапии.

У взрослых пациентов клиническая ремиссия и значительное улучшение процесса фиксировались в 75% случаев после периода активного лечения мазью такролимуса 0,1% 2 раза в день, а после 3 мес. поддерживающей терапии число таких пациентов возросло до 84,2%. В процессе наблюдения за взрослыми пациентами с АтД 4 больных демонстрировали ста-

бильно умеренный положительный эффект от лечения с регрессом индекса SCORAD на 50% от исходного, только 1 пациентка отказалась от дальнейшего применения мази такролимуса 0,1% (см. рисунок).

После активного лечения параллельно с улучшением состояния кожного процесса у всех больных фиксировалось снижение влияния болезни на качество жизни, уменьшались значения ДИКЖ (см. таблицу); так, в группе детей ДИКЖ составил $4,8 \pm 1,2$ балла, уменьшился на 73,5% от исходного до лечения, у взрослых больных АтД показатель ДИКЖ регрессировал на 76,8% от такового до лечения. За период поддерживающего лечения мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) показатели ДИКЖ оставались минимальными у всех пациентов.

Побочные явления от применения мази такролимуса были отмечены у 4 (22,2%) детей и у 3 (15%) взрослых больных АтД, что проявлялось незначительной гиперемией, жжением, усилением зуда в местах нанесения мази. Подобные явления отмечались в среднем в течение 7—10 дней активного лечения, исчезали самостоятельно и не требовали дополнительной терапии, не приводили к отказу от лечения или отмене препарата врачом. Возникновения пиогенных или вирусных осложнений в процессе активного и поддерживающего этапов лечения не отмечалось.

Заключение

Клиническое наблюдение за больными АтД, получавшими наружную терапию мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) дважды в сутки в течение 28—42 дней в сочетании с эмолентами (2—3 раза в день), продемонстрировало высокую эффективность лечения со снижением индекса SCORAD у детей на $81,5 \pm 4,8\%$, а у взрослых на $73,3 \pm 4,4\%$ от исходного, с достижением клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,8 и 75% соответственно. Регресс

ТАБЛИЦА

Динамика показателей индекса SCORAD и ДИКЖ до лечения и в процессе терапии

Продолжительность терапии	Дети (n = 18)		ДИКЖ	Взрослые (n = 20)		
	SCORAD			SCORAD		
	M ± m	% от исходного		M ± m	% от исходного	
До лечения	$49,7 \pm 1,5$	—	$18,1 \pm 1,8$	$63,2 \pm 4,4$	—	$20,2 \pm 3,4$
14-й день	$24,4 \pm 2,3^*$	$51,0 \pm 5,1$	—	$36,1 \pm 2,8^*$	$43,3 \pm 3,9$	—
28-й день	$9,2 \pm 1,6^*$	$81,5 \pm 4,8$	$4,8 \pm 1,2^*$	$16,9 \pm 2,0^*$	$73,3 \pm 4,4$	$4,7 \pm 1,0^*$
58-й день	$10,4 \pm 2,1^*$	$80,0 \pm 5,6$	$2,4 \pm 0,8^*$	$16,7 \pm 2,2^*$	$74,9 \pm 4,9$	$3,45 \pm 1,1^*$
88-й день	$7,4 \pm 0,8^*$	$85,0 \pm 1,7$	$1,9 \pm 0,5^*$	$12,0 \pm 1,9^*$	$81,0 \pm 3,2$	$3,2 \pm 1,0^*$
118-й день	$6,2 \pm 1,9^*$	$87,4 \pm 3,3$	$3,2 \pm 0,9^*$	$11,4 \pm 3,1^*$	$81,3 \pm 1,5$	$4,0 \pm 1,1^*$

Примечание. * Достоверность различий при сравнении показателя с исходным значением до лечения, $p < 0,05$.

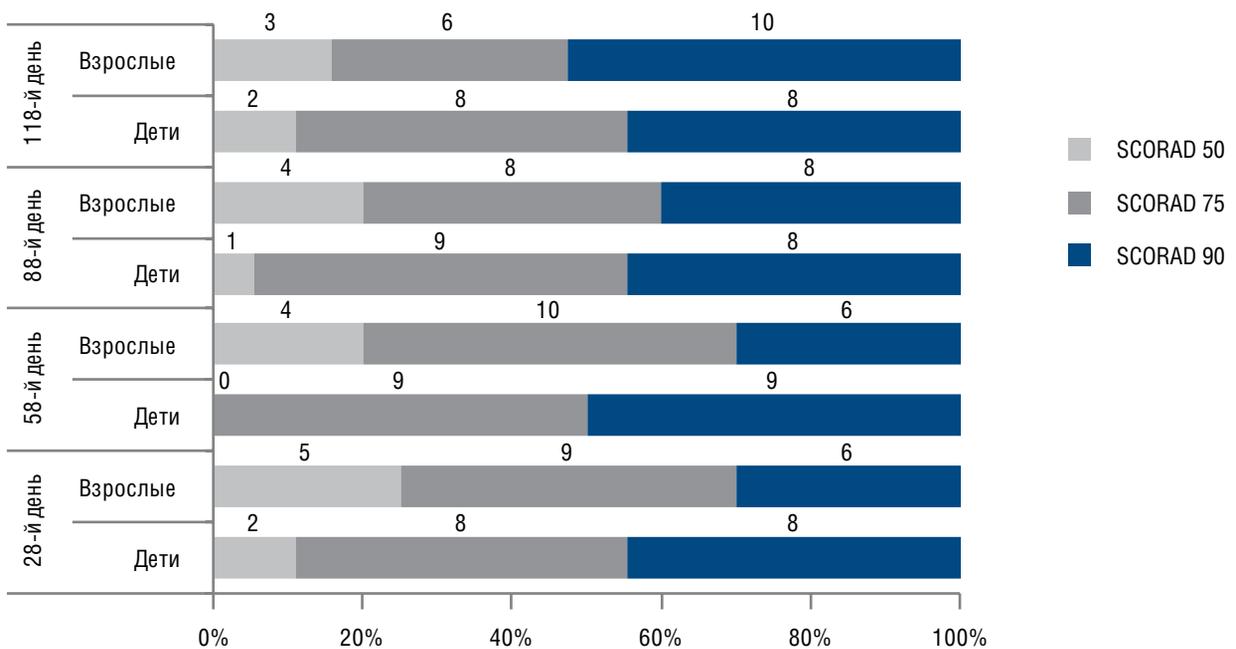


Рис. Соотношение SCORAD 50, SCORAD 75, SCORAD 90 после активного периода терапии и в процессе поддерживающего лечения больных АтД детей и взрослых

симптомов заболевания сопровождался значительным улучшением качества жизни пациентов, а показатель ДИКЖ в указанные сроки как у детей, так и у взрослых пациентов составил менее 5 баллов.

Терапия мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) в сочетании с эмолентами была продолжена в поддерживающем режиме с нанесением препарата Протопик® 2 раза в неделю в течение 3 месяцев. При этом у 16 (88,8%) из 18 детей с АтД за период поддерживающего лечения состояние клинической ремиссии и значительного улучшения кожного процесса сохранялось, средние показатели регресса индекса SCORAD после окончания обоих этапов терапии составили $87,4 \pm 3,3\%$ от исходного. Среди взрослых больных АтД после 3 мес. поддерживающей терапии число пациентов с клинической ремиссией и значительным улучшением возросло до 84,2%, 3 больных продемонстрировали умеренный эффект от лечения с регрессом индекса SCORAD

на 50% от исходного и только 1 пациентка отказалась от дальнейшего применения мази такролимуса 0,1%. За период поддерживающего лечения мазью такролимуса 0,03% (дети) и 0,1% (взрослые) показатели ДИКЖ оставались минимальными у всех пациентов.

Побочные явления от применения мази такролимуса (незначительная гиперемия, жжение, усиление зуда) были отмечены у 4 (22,2%) детей и у 3 (15,0%) взрослых с АтД, носили транзиторный характер; формирования пиогенных или вирусных осложнений в процессе активного и поддерживающего этапов лечения не отмечалось.

Таким образом, приведенные результаты длительного мониторинга больных АтД детей и взрослых, получавших наружное лечение мазью такролимуса в режиме «проактивной» терапии, свидетельствуют об эффективности и безопасности данной современной тактики наружного лечения пациентов. ■

Литература

- Альбанова В.И., Шишкова М.В. Угри. Патогенез. Клиника. Лечение. М.: БИНОМ. 2009.
- Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М: Медкнига, Н. Новгород: НГМА; 2003.
- Российское общество дерматовенерологов. Акне. Клинические рекомендации. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭК-Пресс. 2010.
- Белькова Ю.А., Петрунин Д.Д. О местном применении антибактериальных препаратов в терапии акне. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; (3): 75—85.
- Данилова А.А., Шеклакова М.Н. Акне. Русский медицинский журнал 2001; (11): 452—456.
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ 2009.
- Gollnik H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003. 49(1 Suppl): 1—37.
- Musumeci M.L., Schlecht D.P., West L.E. et al. Topical treatment of acne vulgaris. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia; 2005; 140: 713—22.
- Karvonen S.L., Rasanen L., Cunliffe W.J. et al. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatolgy 1998; 189: 344—9.

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.

Можно проводить лечение atopического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.*

*Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопиком при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.



Протопик®
(такролимус мазь 0,03%, 0,1%)

Новый подход к длительному контролю над atopическим дерматитом при применении 2 раза в неделю

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (PROTOPIC®)

МНН: Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** Мазь для наружного применения. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 г или 0,1 г такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, парафин жидкий, пропиленкарбонат, воск пчелиный белый, парафин твердый. **Показания к применению:** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения, такие как кортикостероиды, или наличия противопоказаний к таковым. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет:** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше:** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мазью Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше):** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. **Лечение обострений:** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение 2 недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразности назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более чем 6 недель. При поддерживающей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежутки времени между нанесениями препарата должны составлять не менее 2-3 дней. У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик®, у детей (2 года и старше) – 0,03% мазь Протопик®. При проявлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезии и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или

незначительно и проходят в течение первой недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. За весь период наблюдения препарата были зарегистрированы единичные случаи розacea, малигнизации (кожные и другие виды лимфом, рак кожи). **Особые указания:** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапии УФ-лучами Б или А в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного atopического дерматита не оценивалась. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период инфекционного средства. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть глаза и слизистые водой). Не рекомендуется носить мазь Протопик® под окклюзионные повязки и носить плотную воздухопроницаемую одежду. Так же как при использовании любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к такролимусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, а также при генерализованной эритродермии в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако из-за потенциального риска снижения эффективности вакцинацию необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Форма выпуска:** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1% в тубах по 10, 30 г. **Регистрационный номер:** ЛСР-001885/10 от 12.03.2010 г. **Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** 109147 Москва, ул. Марксистская, 16.

Об эффективности и безопасности применения клобетазола пропионата коротким курсом у больных псориазом в фазе прогрессирования

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя

On the efficiency and safety of application of the short course of clobetasol propionate at patients, suffering from psoriasis in the progression phase

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA

об авторах:

А.Л. Бакулев — д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет (ГМУ) им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России
С.С. Кравченя — к.м.н., заведующий отделением ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения мази клобетазола пропионата («Кловейт», мазь для наружного применения, Jelfa) у 60 больных бляшечным среднетяжелым псориазом в фазе прогрессирования дерматоза.

Материал и методы. В выборку включены 60 больных псориазом (36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст — $35,4 \pm 2,1$ года). Длительность заболевания составила от 6 мес. до 12 лет. Эффективность терапии оценивали с использованием индексов PASI, PGA, а также данных ультразвукографических исследований.

Результаты. Иницирующий семидневный курс топической терапии клобетазола пропионатом в составе стандартного комплексного лечения способствует переходу псориатического процесса в фазу стабилизации и не сопровождается клиническими и субклиническими признаками атрофии кожи.

Ключевые слова: **псориаз, фаза прогрессирования, эффективность, безопасность терапии, клобетазола пропионат, кловейт.**

Research target: to evaluate the efficiency and safety of the application of clobetasol propionate ointment (Cloveit ointment for external application, Jelfa) at 60 patients, suffering from plaque psoriasis of average gravity in dermatosis progression phase.

Material and methods. The panel comprises 60 patients, suffering from psoriasis (36 men and 24 women) in the age of 25—55 y.o. (the average age is $35,4 \pm 2,1$ years). The disease continuity was between 6 months and 12 years. The therapeutic efficiency was evaluated with PASI, PGA indices, as well as with data of ultrasonographic research.

Results. Initiating seven days course of the topical therapy with clobetasol propionate, included in the standard comprehensive treatment, favors the transfer of the psoriatic process in the stabilization phase and is not accompanied with clinical and sub-clinical features of skin atrophy.

Key words: **psoriasis, progression phase, efficiency, safety of therapy, clobetasol propionate, cloveit.**

■ Псориаз — один из распространенных хронических рецидивирующих дерматозов. Данным заболеванием страдает от 0,1 до 5% населения земного шара [1].

В последние годы отмечено повышение заболеваемости псориазом, увеличение частоты толерантных к терапии форм дерматоза, что определяет не только

медицинскую, но и социальную значимость проблемы [2—4].

Большинство исследователей считают, что ключевую роль в развитии псориаза играют разнообразные иммунопатологические изменения, происходящие в организме больных [2, 5—9].

Лечение больных псориазом в настоящее время представляет определенные трудности, что связано с нерешенными вопросами этиологии и патогенеза данного заболевания [1,10].

Вместе с тем местным иммунопатологическим реакциям отводится одна из приоритетных ролей в поддержании избыточного эпидермопоза при псориазе, а применение топической кортикостероидной терапии патогенетически обосновано и способствует эффективному подавлению извращенного иммунного ответа с нормализацией нарушенного эпидермопоза при данном дерматозе [5—10].

Топические глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии терапии больных псориазом, входят в клинические рекомендации по ведению больных данным дерматозом как в России, так и в Европе, США, Канаде и Германии [11—15].

Использование данных лекарственных средств обусловлено их противовоспалительным, иммуносупрессивным, антиаллергическим, противозудным действием, которое определяется следующими фармакологическими эффектами:

- уменьшением количества антигенпрезентирующих клеток;
- торможением миграции нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления;
- торможением синтеза нуклеиновых кислот;
- снижением чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- снижением активности гиалуронидазы и лизосомальных ферментов, что уменьшает проницаемость сосудистой стенки и выраженность отека;
- усилением продукции белка липокортина, тормозящего активность фосфолипазы А, что в свою очередь приводит к уменьшению синтеза медиаторов иммунного воспаления;
- уменьшением образования свободных кислородных радикалов;
- торможением синтеза мукополисахаридов.

В последние годы специалисты отдают предпочтение преимущественно топическим глюкокортикостероидам последнего поколения, характеризующимся высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами, а также пролонгированным действием.

Краткосрочное назначение данных препаратов позволяет быстро достичь клинического эффекта и одновременно избежать развития известных побочных эффектов терапии топическими глюкокортикостероидами [16,17].

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности наружного применения 0,05% мази клобетазола пропионата и 0,01% мази бетаметазона валерата у пациентов, страдающих бляшечным псориазом средней степени тяжести в прогрессирующей стадии дерматоза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 больных псориазом (36 мужчин и 24 женщины). Возраст пациентов варьировал от 25 до 55 лет (средний возраст — $35,4 \pm 2,1$ года), длительность заболевания — от 6 мес. до 12 лет. Продолжительность настоящего рецидива у 10 пациентов составляла 2—3 нед., у 23 до 3 мес., у 17 больных — до 6 мес., у 10 — более 1 года.

У всех больных диагностирован бляшечный псориаз средней степени тяжести в фазе прогрессирования патологического процесса на коже. Индекс PASI варьировал от 18 до 27 баллов (в среднем 24 балла).

У 30 пациентов в фазе прогрессирования применялась мазь «Кловейт» (действующее вещество клобетазола пропионат 0,05%; производитель Jelfa).

В группе контроля у 30 больных в качестве топической терапии в прогрессирующей фазе использовали мазь «Целестодерм» (действующее вещество — бетаметазона валерат 0,01%; производитель MSD).

После перехода процесса в фазу стабилизации наружно использовали топический эмомент «Клобейз» (производитель Jelfa).

Все пациенты в процессе лечения получали стандартную системную терапию (гепатопротекторы, раствор натрия тиосульфата, витамины группы В).

Клинико-инструментальную оценку эффективности и безопасности терапии предпринимали до лечения, на 6-й и 10-й дни наблюдения.

В качестве контрольной группы обследованы 15 здоровых лиц (средний возраст 34 года).

Тяжесть и распространенность псориаза оценивали путем расчета индексов: PASI (Psoriatic Area and Severity Index) и PGA (Physician Global Assessment).

Кроме того, для оценки безопасности топической терапии с использованием сильных топических стероидов применяли цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TPM GmbH», Германия), оснащенную датчиком 33 МГц с разрешением 78 мкм и глубиной проникновения сигнала 10—13 мм для детальной динамической оценки патологических процессов в дерме. Длина сканируемого участка составляла 10 мм. Сканирование проводили в А- и В-режимах. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 33 МГц производилось с частотой 100 МГц. Усиление — 40 дБ. В результате получали двухмерную картину кожи 13 x 10 мм. Оценку проводили с помощью сканографических критериев толщины и акустической плотности дермы. Для визуализации и расчета количественных показателей использовали программное обеспечение, разработанное совместными фирмами «TPM GmbH» (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel для Windows 7. Использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

До лечения у всех пациентов нами отмечено повышение индекса PASI, отражавшего тяжесть псориатического процесса у наблюдавшихся лиц с псориазом. В группе пациентов, получавших топическую терапию клобетазола пропионатом, констатировали переход псориатического процесса в фазу стабилизации в сроки $7,4 \pm 0,6$ дня. У пациентов, лечившихся бетаметазона валератом, удалось добиться перевода дерматоза в стационарную стадию в сроки $12,1 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$). Таким образом, у больных псориазом, получавших более сильный топический стероид клобетазола пропионат, констатировали уменьшение длительности прогрессирующей фазы заболевания.

Одновременно нами предпринята динамическая оценка тяжести псориаза на 7-е и 12-е сутки терапии. В группе пациентов, применявших клобетазола пропионат, на 7-й день терапии зарегистрировано более значительное уменьшение значений PASI в сравнении как с исходным показателем в данной группе (до лечения — $24,3 \pm 1,7$; на 7-й день — $18,7 \pm 1,2$; $p < 0,05$), так и с показателями у лиц, получавших топическую терапию бетаметазона валератом (соответственно $24,1 \pm 2,0$ и $22,3 \pm 1,8$; $p > 0,05$). На 12-й день лечения констатировали дальнейшее уменьшение величин PASI в обеих группах пациентов (у больных, получавших клобетазола пропионат, — $15,4 \pm 0,9$; у лиц, применявших бетаметазона валерат, — $18,5 \pm 1,0$). Указанные результаты достоверно свидетельствовали об уменьшении тяжести псориатического процесса в обеих группах наблюдавшихся пациентов, более выраженное у больных, получавших в первые 7 дней клобетазола пропионат. Несмотря на то что с 8-го по 12-й дни лечения данные лица получали индифферентную топическую терапию эмоленом, результат терапии оказался статистически достоверно более отчетливым ($p < 0,05$).

В группе больных, получавших клобетазола пропионат, на 21-й день лечения констатировали переход псориатического процесса в фазу регресса (индекс PASI составлял $6,1 \pm 0,4$).

У лиц, лечившихся бетаметазона валератом, псориаз в данные сроки оставался в стационарной стадии (индекс PASI — $12,6 \pm 0,08$; $p < 0,05$). В данной группе пациентов регресс псориатического процесса зарегистрирован лишь на 28-й день наблюдения (индекс PASI в эти сроки составил $6,4 \pm 0,3$). У больных, получавших клобетазола пропионат, отмечали дальнейшее уменьшение PASI ($4,2 \pm 0,18$; $p < 0,05$). Таким образом, применение клобетазола пропионата у больных среднетяжелым бляшечным псориазом коротким семидневным курсом не только способствовало стабилизации псориатического процесса в более ранние сроки, но и оказывало благоприятное влияние на общую длительность обострения дерматоза. В группе лиц, получавших бетаметазона валерат, потребовался

12-дневный курс терапии топическими кортикостероидами, что оказало негативное влияние на длительность терапии рецидива заболевания в целом.

Аналогичные данные получены нами с помощью динамической оценки PGA в сроки 21-й, 28-й дни наблюдения. На 7-й, 12-й дни терапии абсолютные значения PGA были статистически недостоверными ($p > 0,05$). В группе больных, применявших клобетазола пропионат, констатированный нами клинический переход псориатического процесса в фазу регресса сопровождался отчетливым уменьшением значений PGA (до лечения — $3,8 \pm 0,2$; на 21-й день лечения — $0,6 \pm 0,03$; на 28-й день — $0,3 \pm 0,02$; $p < 0,05$). У больных, лечившихся бетаметазона валератом, также зарегистрировано отчетливое снижение данного индекса (до лечения — $3,9 \pm 0,3$; на 21-й день лечения — $1,1 \pm 0,09$; на 28-й день — $0,6 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что на 21-й день наблюдения величина PGA в группе лиц с псориазом, получавших клобетазола пропионат, была в 1,8 раза ниже, чем у больных, применявших бетаметазона валерат ($p < 0,05$). На 28-й день наблюдения констатировали дальнейшее уменьшение индекса PGA в обеих группах, более выраженное у пациентов, лечившихся клобетазола пропионатом ($p < 0,05$).

Применение сильных топических кортикостероидов в ряде случаев может сопровождаться развитием местных нежелательных явлений, включающих в том числе атрофию кожи. Как правило, использование препаратов данной группы короткими курсами не позволяет визуализировать признаки атрофии кожи клинически. В этой связи для выявления субклинических изменений кожи мы оценивали ряд ультрасонографических критериев, косвенно отражающих атрофогенные процессы в дерме.

У здоровых лиц все слои дермы были одинаково экзогенными. В структуре дермы верифицировались гипозоногенные протоки желез и кровеносные сосуды (рис. 1).

В процессе лечения в обеих группах пациентов констатировали статистически значимое уменьшение толщины дермы и повышение ее эхоплотности, что связано с противовоспалительным эффектом принятой терапии (см. таблицу). Вместе с тем при динамическом исследовании толщина дермы у больных, применявших бетаметазона валерат, в отличие от группы лиц, лечившихся клобетазола пропионатом, статистически достоверно прогрессивно уменьшалась, достигнув к окончанию терапии цифр ниже контрольных значений (рис. 2, 3). Вероятно, сокращение сроков применения сильных топических стероидов с последующим более ранним переходом на использование эмоленов в значительной мере предотвращало формирование и дальнейшее нарастание субклинических атрофических процессов в дерме у пациентов, страдающих псориазом.

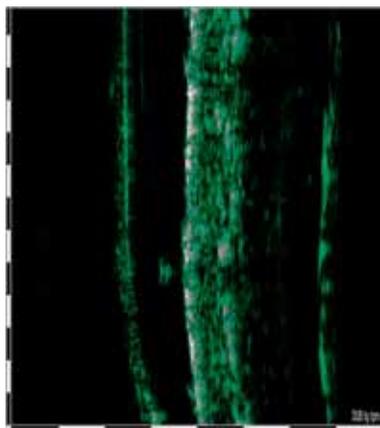


Рис. 1. Сканограмма кожи здорового человека

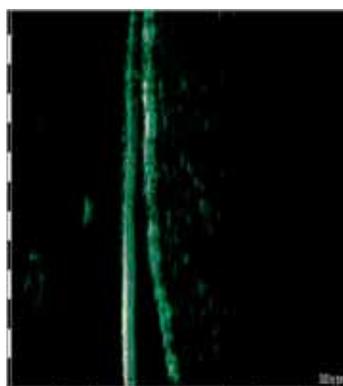
При динамической оценке величины эхоплотности дермы в обеих группах больных псориазом отмечено значительное снижение данного ультразвукографического показателя, свидетельствующее о наличии выраженного дермального инфильтрата. В процессе терапии констатировали увеличение абсолютных значений толщины дермы у пациентов, страдавших псориазом, что отражало уменьшение инфильтративных явлений в проекции псориазных эффоресценций, клинически сопровождавшееся уменьшением тяжести дерматоза. Вместе с тем на 28-й день лечения в группе лиц, получавших бетаметазона валерат, данный сканографический показатель был достоверно

ТАБЛИЦА

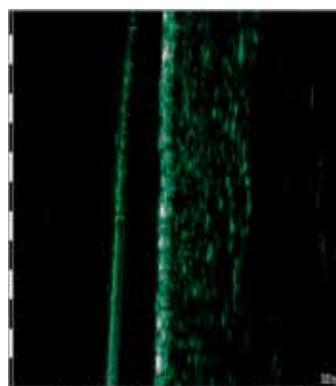
Ультрасонографические изменения в дерме у больных псориазом в процессе лечения клобетазола пропионатом и бетаметазона валератом (M ± m)

Сканографический показатель	День терапии	Здоровые добровольцы (n=15)	Больные псориазом, лечение клобетазола пропионатом (n=30)	p1*	p2**	Больные псориазом, лечение бетаметазона валератом (n=30)	p1*	p2**	p3^
Толщина дермы, мкм.	0	1153 ± 9	1171 ± 10	<0,05	—	1170 ± 8	<0,05	—	—
	7		1165 ± 6	<0,05	—	1168 ± 5	<0,05	—	—
	12		1161 ± 4	<0,05	—	1144 ± 4	<0,05	—	—
	28		1151 ± 4	>0,05	<0,05	1128 ± 3	<0,05	<0,05	<0,05
Плотность дермы, усл. ед.	0	30 ± 1	13 ± 2	<0,05	—	12 ± 2	<0,05	—	—
	7		18 ± 1	<0,05	—	19 ± 3	<0,05	—	—
	12		22 ± 2	<0,05	—	25 ± 3	<0,05	—	—
	28		31 ± 1	>0,05	<0,05	39 ± 2	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. * — сравнение со здоровыми лицами до лечения; ** — сравнение показателей до лечения и на 28-й день терапии; ^ — сравнение в группах больных, получавших клобетазола пропионат и бетаметазона валерат на 28-й день терапии.



а



б

Рис. 2. Вульгарный псориаз у больного Д., 41 год: сканограмма. а — до лечения клобетазола пропионатом; б — на 28-й день наблюдения



Рис. 3. Вульгарный псориаз у больного П., 26 лет: сканограмма. а — до лечения бетаметазона валератом; б — на 28-й день наблюдения.

выше значений как у здоровых лиц, так и у пациентов, лечившихся клобетазола пропионатом ($p < 0,05$). Указанное обстоятельство, вероятно, связано с существенным нарастанием явлений дермального склероза за счет более длительного применения сильного топического кортикостероида бетаметазона валерата. К моменту окончания терапии в группе больных, получавших клобетазола пропионат, абсолютная величина толщины дермы соответствовала нормальным значениям ($p > 0,05$). Таким образом, более короткий курс использования клобетазола пропионата в качестве средства топической терапии больных псориазом позволял, с одной стороны, добиться разрешения дермального инфильтрата в проекции псориазных высыпаний, а с другой — оказался весьма безопасным в плане нарастания атрофических процессов в коже. Указанное обстоятельство представляется нам весьма важным, учитывая статичную локализацию эффо-

ресценций при данном дерматозе и необходимость нанесения топических кортикостероидов на одни и те же участки кожного покрова неоднократно.

Выводы

1. Клобетазола пропионат («Кловейт» мазь для наружного применения, Jelfa) представляет собой мощное и весьма эффективное топическое средство, применение которого коротким курсом у больных среднетяжелым псориазом в стадии прогрессирования дерматоза позволяет добиться стабилизации процесса на коже и уменьшить длительность обострения заболевания.

2. Использование клобетазола пропионата коротким курсом в фазе прогрессирования тяжелых форм псориаза является весьма безопасным и не сопровождается субклиническими признаками нарастания атрофических явлений в коже. ■

Литература

- Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197—1204.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. JEADV 2012; 3: suppl.2: 3—11.
- Tsai T.F., Wang T.S., Hung S.T. et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. J Dermatol Sci 2011; 63: 40—46.
- Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A., et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol 2010; 162: 633—636.
- Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P. et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature 2007; 445: 648—651.
- Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 1059—1068.
- Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol 2008; 128: 1207—1211.
- Nogral KE, Zaba LC, Shemer A et al. IL-22-producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1244—1252.
- Nogral K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. Br J Dermatol 2008; 159: 1092—1102.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009; 361: 496—509.
- Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz S. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012 Mar; 10 Suppl 2: S1—95.
- Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. Arch Dermatol 2012 Jan; 148(1): 95—102.
- Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2012; Mar; 304(2): 87—113.
- Korman N.J., Elmets C.A., Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. American Academy of Dermatology Work Group, J Am Acad Dermatol 2011; Jul; 65(1): 137—74.
- Псориаз. Клинические рекомендации РОДВ. М.: ДЭКС-Пресс 2008; 56.
- Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Рук. для практикующих врачей под общ. ред. А.А.Кубановой, В.И.Кисиной. М.: Литтерра, 2005; 882.
- Reich K., Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? JEADV 2011 Jun; 25: Suppl 4: 15—20.

Латикорт

Баланс эффективности и безопасности
гидрокортизон-17 бугират, мазь и крем 15г, раствор 20 мл.

- Оказывает быстрый терапевтический эффект
 - Уровень безопасности сопоставим с гидрокортизоном
 - Выпускается в 3 лекарственных формах:
мазь, крем и раствор для наружного применения
- П N012869/01 от 16.09.09
П N012869/02 от 02.10.09
П N012869/03 от 29.10.09

Кловейт

Самый сильный из доступных
клобетазола пропионат, мазь и крем 25 г.

- Высокая эффективность, превосходящая другие галогенизированные кортикостероиды
 - Привычный уровень безопасности, сопоставимый с другими галогенизированными кортикостероидами
- ЛСР-000767/10 от 05.02.10
ЛСР-000837/10 от 09.02.10

Клобейз

Ничего лишнего

увлажняющее средство на основе Мединана, крем 40г.

- Интенсивно увлажняет и питает кожу
- Формирует защитную липидную мантию
- Восстанавливает естественный баланс кожи
- Снижает частоту рецидивов хронических заболеваний

RU.77.01.34.001.E.009574.07.11 От 07.07.2011

Клобейз

Ничего лишнего

увлажняющее средство на основе Мединана, крем 40г.

- Интенсивно увлажняет и питает кожу
- Формирует защитную липидную мантию
- Восстанавливает естественный баланс кожи
- Снижает частоту рецидивов хронических заболеваний

RU.77.01.34.001.E.009574.07.11 От 07.07.2011

Бетадерм

Вернет течение в чистое русло

бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат,
мазь и крем 15г.

- Устраняет бактериальную инфекцию при осложненном течении дерматозов
- Эффективен в отношении подавляющего большинства инфекций кожи

ЛСР-003629/10 от 30.04.10
ЛСР-003630/10 от 30.04.10

Атопра

Увлажнение

без подводных камней

- Устраняет повреждения кожного барьера и сухость кожи при atopическом дерматите
- Содержит патентованные системы Remulen™ и Seripov™ для длительного удержания влаги и безупречного встраивания липидов, восстанавливающих клетки кожи
- Быстро впитывается, не оставляет следов на одежде

RU.50.99.05.001.E.001371.12.10 От 16.12.2010

Для широкого спектра
клинических картин!



Представительство в России:
119049, Москва,
ул. Коровий Вал, 7, оф.80
Тел./ факс +7 495 510 2879



Косметология



Терапевтические возможности коррекции нарушений барьерных свойств сухой кожи

Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина

Therapeutic possibilities for the correction of damages of dry skin barrier features

T.A. BELOUSOVA, M.V. GORYACHKINA

об авторах:

Т.А. Белоусова — к.м.н., доц. кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (ПМГМУ) им. И.М. Сеченова

М.В. Горячкина — к.м.н., ст.н.с. лаборатории по изучению репаративных процессов в коже НИИ молекулярной медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Представлены современные данные о барьерных свойствах кожи и обеспечивающих их структурах. Рассматриваются ключевые патологические механизмы, лежащие в основе нарушений кожного барьера. Приводятся сведения об экзогенных и эндогенных факторах, вызывающих нарушение кожного барьера, и клинических признаках ксероза кожи. Освещаются рекомендации по базовому уходу за сухой ксеротичной кожей с использованием средств лечебной косметики линии Ксемоз как в качестве самостоятельной терапии, так и в сочетании с другими медикаментозными средствами.

Ключевые слова: кожный барьер, ксероз, лечебно-косметологическая гамма Ксемоз на основе термальной воды Урьяж.

Provides the modern data about barrier features of the skin and of structures, providing such features. Key pathologic mechanisms, serving the basis for the skin barrier diseases, are being considered. Data on external and endogenous factors, causing the skin barrier breach, as well as on clinical features of the skin xerosis is given. Recommendations on the basic care for the dry xerotic skin, using Xemoz cosmeceuticals, as independent therapy, as well as combined with other pharmaceuticals, are highlighted.

Key words: skin barrier, xerosis, Xemoz cosmeceutical line, based on Uriage thermal water.

■ В последние годы проблеме сухости кожи уделяется большое внимание. Если 10—15 лет назад сухость рассматривалась только как косметический дефект, изменяющий внешний вид кожи и нарушающий ее эстетические свойства, то в настоящее время эти нарушения расцениваются как серьезная дерматологическая патология. Изменение парадигмы мышления произошло благодаря получению новых научных знаний о строении и функции кожного барьера.

Существенную роль в формировании барьерных свойств кожи играют роговой слой и его состояние. Детальное изучение строения рогового слоя позволило сравнить его с кирпичной стеной, в которой роль кирпичей выполняют кератиноциты, а роль цемента — высокоспециализированные межклеточные липиды. Формирование рогового слоя начинается в верхних отделах зернистого слоя путем дифференцировки кератиноцита в корнеоцит. В норме процесс керати-

низации в клетках эпидермиса регулируется белком филаггрином. Он обеспечивает агрегацию разрозненных кератиновых нитей (филаментов), объединяя цитоскелет в единый комплекс. По мере созревания кератиноцита мембрана клетки становится прерывистой, а затем и вовсе исчезает. Вместо нее образуется белковая структура — роговой конверт. Затем кератиноциты, теряя органеллы и ядро, превращаются в слой мертвых клеток, не принимающих участие в синтезе новых белков и не реагирующих на сигнальные молекулы. С этого момента ороговевшие, безъядерные клетки, содержащие нерастворимый белок кератин, называют корнеоцитами. Они имеют форму шестиугольников, плотно прилегающих друг к другу и связанных между собой корнеодесмосомами. Благодаря им сохраняется высокая механическая прочность нижних слоев рогового слоя. В поверхностных слоях рогового слоя под воздействием протеолитических

ферментов корнеодесмосомы постепенно разрушаются. Связь между корнеоцитами утрачивается, и разединенные клетки слои за слоем легко отторгаются с поверхности кожи в виде тонких роговых чешуек [1, 2].

Важнейшим компонентом кожного барьера являются липиды. Еще в гранулярном слое в эпидермальных клетках накапливаются ламеллярные тельца, отпочковывающиеся от аппарата Гольджи. Внутри этих телец находятся ферменты и липиды, из которых впоследствии формируется межклеточный липидный матрикс рогового слоя. В состав липидного матрикса входят три основных класса: церамиды, холестерин, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Небольшую долю (до 15%) составляют эфиры холестерина и триглицериды. Церамиды составляют около 50% от всех липидов рогового слоя и представляют собой длинноцепочечные церамиды, содержащие линолевую кислоту. Молекула церамида состоит из двух углеводородных цепей: более короткая цепь представлена аминокислотой (сфингозином или фитосфингозином), более длинная — насыщенной жирной кислотой. Обе части церамида могут располагаться в одном направлении, принимая конформацию шпильки, или в разных, и тогда молекула приобретает скошенную конформацию. Вторым исключительно важным компонентом межклеточного матрикса рогового слоя является холестерин, который встраивается между углеводородными цепями, нарушает их строгую упаковку и ограничивает (или полностью исключает) их движение. В липидных слоях рогового слоя содержание холестерина может достигать 25%. Церамиды и холестерин играют важнейшую роль при поддержании физико-химических свойств липидных пластов, от которых зависит проницаемость барьера. На долю свободных жирных кислот приходится 10—15%. В коже присутствуют свободные жирные кислоты (пальмитиновая, олеиновая, линоленовая), а также жирные кислоты, связанные с триглицеридами, церамидами и фосфолипидами. Эссенциальные липиды рогового слоя формируют двухслойные прослойки между корнеоцитами, образуя уникально организованную структуру. Между отдельными пластами имеется водная прослойка [3, 4].

До недавнего времени основной гипотезой строения билипидного матрикса являлась модель «решетки». Более детальное изучение строения и состава липидных пластов привело ученых к созданию модели «сэндвича». Согласно этой теории существуют кристаллические фазы, создающие каркас в виде билипидных пластов, и гидрофильная фаза, находящаяся между ними. Качественные и количественные изменения состава межкорнеоцитарных липидов могут приводить к развитию сухости и шелушению кожи [5].

Одним из неперемных условий нормального функционирования кожи и сохранения ее защитных свойств является контроль потери воды, которая входит в состав мембран кератиноцитов и межкератино-

цитарных липидов. В отличие от тканей внутренних органов, содержащих 70—80% воды, в роговом слое содержание воды мало и составляет 10—15% в зависимости от влажности окружающей среды. Достижение постоянного высокого уровня увлажненности кожи обеспечивается двухуровневой системой регуляции гидратации в коже. В эпидермисе вода присутствует в двух формах: динамичной (трансэпидермальной) или статичной (связанной). Первый вид представляет постоянно передвигающуюся воду из глубоких слоев дермы к роговому слою, в которой растворены соли металлов, мочевины, аминокислоты. Определенное количество движущей воды улавливается билипидными межкератиноцитарными слоями и удерживается в липидном матриксе. Вода между липидными пластинами создает упругую среду, разглаживающую роговой слой. Статичная вода связана с компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF), вырабатываемого из филагрина корнеоцитов в процессе его метаболизма. NMF может составлять до 10% массы корнеоцита. В его состав входят аминокислоты: гистидин, глутамин, аргинин (40%), пирролидонкарбоксилатная кислота (12%), молочная кислота (12%), мочевины (8%), а также сахара и минеральные ионы. В глубоких слоях рогового слоя NMF формирует с кератином комплекс, притягивающий и связывающий молекулы воды. Благодаря этому обеспечивается необходимый уровень гидратации верхних и средних отделов рогового слоя и кератин обретает пластичность. Пластичность и растяжимость рогового слоя находятся в прямопропорциональной зависимости от содержания воды. Мутации в гене филагрина (среди европейцев их распространенность составляет 10%) у больных атопическим дерматитом обуславливают выраженный дефект кожного барьера, проявляющийся постоянной сухостью кожи и ксерозом [6,7].

Увлажненность рогового слоя оказывает большое влияние и на десквамацию эпидермиса. Снижение концентрации свободных молекул воды в коже уменьшает эффективность протеолитических ферментов и замедляет скорость разрушения корнеодесмосом, что приводит к неполному и неравномерному отделению роговых чешуек с поверхности кожи. Показано, что влажность воздушной среды заметно влияет на активность протеолитических ферментов и десквамацию корнеоцитов. Скорость отшелушивания корнеоцитов была максимальной при 100% влажности воздуха. При 80% влажности она уменьшалась на 8%, при 55% — на 40%, а при 44% влажности — на 75%. Т. е. при 44% влажности десквамация роговых чешуек уменьшается в 5 раз. В помещениях с центральным отоплением относительная влажность нередко составляет не больше 30% [8].

Таким образом, состояние кожного барьера во многом обеспечивается и поддерживается состоянием рогового слоя кожи. Нарушения процессов кера-

тинизации, синтеза высокоспециализированных межклеточных липидов, десквамации, образования NMF, трансэпидермального водного метаболизма приводят к различным патологическим состояниям кожи.

Сухость кожи — тревожный признак нарушения барьерных свойств кожи, который может носить временный или длительный характер и вызывается рядом экзогенных и эндогенных факторов. Повреждение кожного барьера может быть вызвано климатическими воздействиями (сухим и холодным ветром, сухостью воздуха, длительным пребыванием на солнце). Большое влияние на состояние кожи оказывают факторы окружающей среды, в частности, к сухости кожи приводит длительное нахождение в помещениях с центральным отоплением или кондиционерами. Шелушение может быть спровоцировано нерациональным уходом за кожей: частое мытье с использованием жестких мочалок, некачественных моющих и косметических средств, применение бытовой химии без защиты кожи рук и т. д.

Сухость может быть опосредована лекарственными средствами: системными и топическими ретиноидами, спиртосодержащими растворами, болтушками, бензоилпероксидом, фототерапией, наружными и системными глюкокортикоидными препаратами. В ряде экспериментальных исследований установлено, что даже кратковременное (в течение 3 дней) нанесение на кожу сильного топического стероида может вызвать нарушение эпидермального барьера. Глюкокортикоиды путем торможения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов угнетают образование липидов межклеточного матрикса рогового слоя и уменьшают прочность связей между корнеоцитами за счет снижения плотности и размеров корнеодесмосом.

Аналогичный эффект могут вызвать химический и механический пилинги, лазерные процедуры и другие косметологические вмешательства. Изменение липидного матрикса и связанная с ним сухость кожи наблюдаются при менопаузе, фотостарении, а также в зимний период независимо от возраста. Сухость кожи является симптомом ряда соматических заболеваний: гиповитаминозов, гипотиреоза, сахарного диабета, гепатита и цирроза печени, заболеваний почек. Патологическая сухость кожи, сопровождающаяся выраженным шелушением, присуща ряду наследственных дерматозов: псориазу, ихтиозу, атопическому дерматиту [9,10].

Нарушения барьерных свойств кожи проявляются характерными клиническими симптомами: сухостью, шелушением и изменением ее толщины. Кожа становится более вялой, теряет эластичность и цвет (рис. 1). В дальнейшем появляется комплекс патологических симптомов: шелушение, снижение пластичности, стянутость, морщинистость, микротрещины. Сухая кожа обладает повышенной чувствительностью к внешним воздействиям, склонна к раздражению и воспалению.

При выраженном нарушении гидролипидного баланса и целостности рогового слоя развивается тяжелое патологическое состояние кожи — ксероз. Этот симптом отчетливо выявляется у больных с тяжелым течением атопического дерматита. Клиническим признаком ксероза служит появление на поверхности кожи большого количества мелких и крупных серовато-белых чешуек. Кожа становится тусклой, сухой и жесткой на ощупь. На фоне лихенизации, покраснения, гипо- или гиперпигментации кожи появляются участки выраженного огрубления и утолщения кожи. Периодически возникают поверхностные, а иногда и глубокие трещины (рис. 2). Эти изменения сопровождаются выраженными субъективными ощущениями стягивания, покалывания, зуда и даже боли [11].

Сухая кожа — это не заболевание, а комплекс симптомов, включающих помимо изменения ее внешнего вида повышенную раздражимость и гиперчувствительность к обычным экзогенным влияниям (метеорологическим факторам, водным процедурам, применению косметических средств), а также предрасположенность к воспалительным реакциям. Это объясняется не только тем, что при повреждении рогового слоя повышается его проницаемость и в кожу начинают активно проникать микроорганизмы, токсины, аллергены (в то время как вода, напротив, активно начинает покидать эпидермис), но также тем, что повреждение рогового слоя является большим стрессом для кожи. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают вырабатывать цитокины, которые регулируют процесс восстановления рогового слоя. При обширном или слишком частом повреждении рогового слоя эти цитокины запускают воспалительную реакцию. Воспаление всегда сопровождается выработкой свободных радикалов, что приводит к дальнейшему повреждению клеток. Свободные радикалы, в свою очередь, вызыва-



Рис. 1. Сухость и шелушение кожи лица у больной эритематозно-сквамозной формой атопического дерматита



Рис. 2. Выраженный ксероз у больной лихеноидной формой atopического дерматита

ют перекисное окисление липидов и разрушают липидные пласты. Поврежденные клетки не обеспечивают полное восстановление липидного барьера, поэтому эпидермис постепенно теряет влагу и еще больше повреждается [12, 13].

Как показано во многих исследованиях, наружные средства, в состав которых входят вода и липиды, максимально соответствующие эссенциальным липидам кожи (эмульсии «масло в воде» или «вода в масле»), могут активно восстанавливать поврежденный кожный барьер. Эмоленты (от франц. *molle* — мягкий) в современной дерматологической практике признаны высокоэффективными средствами, незаменимыми при ведении пациентов с сухой кожей. Они уменьшают трансэпидермальную потерю воды и восстанавливают пласты межкорнеоцитарных липидов. Действие эмолентов частично объясняется эффектом заполнения просветов между отшелушивающимися кератиноцитами, но самое главное их терапевтическое действие заключается в увеличении содержания воды в роговом слое.

Повышение гидратации оказывает благоприятное действие на механические свойства рогового слоя, улучшая растяжимость и гибкость кожи. После аппликации эмолента значительно улучшается внешний вид кожи. Вода быстро разглаживает любые неровности и деформации на поверхности кожи, делает ее более гладкой и эластичной.

Второй важный эффект восстановления гидратации кожи заключается в нормализации десквамации. Повышение содержания воды в роговом слое активизирует фермент химотрипсин, разрушающий десмосомы между верхними рядами корнеоцитов и регулирующий процесс десквамации. Предполагают, что эмоленты дают и другие полезные эффекты, в том числе антимитотический, противовоспалительный и противозудный, но они еще недостаточно изучены. Однако уже подробно описан и высоко оценен интегративный терапевтический эффект применения топических стероидов и эмолентов (*steroid-sparing effect*) при воспалительных дерматозах, позволяющий снизить дозу кортикостероидов в случае сочетанного их назначения с эмолентами. В странах Европы, США и

Японии «золотым стандартом» терапии atopического дерматита и экземы является назначение наружных глюкокортикостероидов совместно с эмолентами, что обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность противовоспалительной терапии [14, 15].

В ряду разнообразных средств, предлагаемых различными производителями для применения при сухости кожи, наибольшего внимания заслуживают препараты лечебной косметики, разработанные известными производителями косметологических продуктов. Среди них особого внимания заслуживает косметическая линия Ксемоз на основе термальной воды Урьяж, разработанная французскими дерматологическими лабораториями Урьяж. Ксемоз — гамма продуктов, включающая в себя четыре косметических средства: Ксемоз универсальный крем-эмомент, Ксемоз церат насыщенный крем, Ксемоз синдет пенящийся гель-крем без мыла, Ксемоз стик для губ. Лечебная косметика Ксемоз предназначена для ухода за кожей с проявлениями ксероза любой этиологии: при atopическом дерматите, ихтиозоформных дерматозах, климактерическом, сенильном, ятрогенном, зимнем ксерозе.

В состав средств Ксемоз универсальный крем-эмомент, Ксемоз церат насыщенный крем и Ксемоз синдет пенящийся гель-крем без мыла входит уникальный биомолекулярный комплекс Cerasterol-2F, разработанный и запатентованный в лаборатории Урьяж. Он состоит из ω 3- и ω 6-церамидов, обладающих защитными и восстанавливающими кожный барьер свойствами. Нанесенные на кожу церамиды способны восстанавливать дефекты межклеточного вещества, вызванные старением, экзогенными факторами (в том числе и косметическими процедурами, такими как пилинг, дермабразия, мезотерапия), а также кожными заболеваниями. Церамиды предотвращают трансэпидермальную потерю влаги, предупреждая сухость, шелушение, дряблость кожи, повышают ее эластичность. Фитостеролы (неомыляемые частицы рапсового масла) — второй компонент комплекса — оказывают противовоспалительное действие путем подавления факторов, вызывающих воспаление, таких как простагландин E_2 , фактор некроза опухоли- α , молекула межклеточной адгезии-1.

Сочетание Cerasterol-2F с 30% термальной водой Урьяж, содержащей уникальную комбинацию полезных минеральных элементов (меди, цинка, железа, марганца, кальция, кремния и др.), оказывает синергическое действие в восстановлении нарушенных барьерных свойств кожи. В отличие от других минеральных вод она отличается изотоничностью, т. е. ее осмотическое давление близко к осмотическому давлению плазмы крови и клеток, поэтому вода Урьяж не нарушает целостность клеток и не изменяет их объем. Благодаря входящим в ее состав минеральным солям она оказывает противовоспалительное и заживляющее действие, а также способствует восстановлению гидролипидной мантии кожи.

Добавление масла ши (масла карите) в состав крема-эмоленга (10%) и ксемоза церата (25%) усиливает смягчающее и регенерирующее действие препаратов, которые оказывают влияние на синтез коллагена, повышая упругость кожи. Глицерин, включенный в состав крема-эмоленга, способствует увлажнению кожи и препятствует ее дегидратации, хорошо увлажненная кожа становится гладкой и эластичной.

Гамма Ксемоз гипоаллергенна, некомедогенна, не содержит ароматизаторов. Ее можно применять в качестве лечебно-косметического ухода как у взрослых, так и у новорожденных и детей, что свидетельствует о высокой степени безопасности этих продуктов. Наличие двух галеновых форм: крема-эмоленга и ксемоз церата позволяет применять средства при различной выраженности ксероза, а также учитывать локализацию процесса. Так, Ксемоз крем-эмоленг представляет собой эмульсию масла в воде (40:60), имеет кремообразную, не жирную, не окклюзионную текстуру. Крем быстро впитывается и подходит для деликатных зон с тонкой кожей: лицо, область декольте, а также при ксерозе слабой и средней степени выраженности. Крем быстро восстанавливает защитные свойства кожного барьера, интенсивно увлажняет и смягчая кожу, снижает ее реактивность и раздражительность. Оптимальный режим применения крема 2 раза в сутки (утром и вечером), однако при необходимости количество аппликаций можно увеличить.

Ксемоз церат обладает структурой мягкого воска или кольд-крема и в отличие от крема-эмоленга не содержит глицерина, также концентрация масла ши в нем увеличена до 25%, что позволяет создать особую текстуру — среднюю между маслом и воском. Таким образом, цераты отличаются от мазей, содержащих только масла, тем, что состоят из комбинации масел и восков. Текстура цератов насыщенная, кремообразная, но не очень жирная, приятная для применения и подходящая для очень сухой кожи. Ксемоз церат как бы окутывает кожу в бархатный «кокон», защищая ее от пересушивания и раздражающего действия внешних факторов. Церат лучше применять на участки с более грубой кожей — кисти, стопы, а также на области с выраженными проявлениями ксероза. Его достаточно наносить 1 раз в день. Регулярное использование церата активно восстанавливает кожный барьер, приводит к прекращению раздражения и воспаления кожи.

Для достижения наибольшего эффекта использование крема или/и церата целесообразно сочетать с Ксемоз синдетом, который был специально разработан для бережного очищения сухой атопичной кожи в дополнение к этим двум средствам. Ксемоз синдет содержит Cerasterol-2F и термальную воду Урьяж. Препарат не содержит мыла, имеет физиологический pH, очень мягко очищает кожу, не разрушает липидную пленку, хорошо пенится и легко смывается.

Для поврежденных, сухих, потрескавшихся губ гамму Ксемоз дополняет стик для губ с витаминами E и C, маслом ши и маслом огуречника. Стик смягчает, увлажняет и восстанавливает поврежденную кожу губ, способствует заживлению трещин, восстанавливает их мягкость и эластичность. Стик не содержит ароматизаторов и консервантов, гипоаллергенен, может применяться у больных атопическим дерматитом и экземой.

В ряде клинических исследований была доказана эффективность гаммы Ксемоз в лечении и реабилитации кожи пациентов с ксерозами различной этиологии, а также у больных с заболеваниями кожи, сопровождающимися нарушениями кожного барьера, таких как атопический дерматит, псориаз, ихтиоз.

Во Франции было проведено национальное проспективное многоцентровое исследование среди дерматологов и педиатров по изучению эффективности и безопасности крема-эмоленга Ксемоз при различных типах ксероза кожи. Под наблюдением находились 567 пациентов обоих полов в возрасте от 9 дней до 93 лет. Большинство пациентов — 224 (63%) были в возрасте старше 18 лет. Основную массу составили больные атопическим ксерозом (39,5%), остальные имели зимний и сенильный ксероз. Препарат применяли на пораженные участки кожи в виде моно- или комбинированной терапии 1—2 раза в день в зависимости от выраженности заболевания. В результате 2—3-месячного наблюдения общая выраженность ксероза, оцененная по 10-балльной аналоговой шкале, уменьшилась в среднем по группе на 60%. Суммарный индекс лихенификации, шелушения, эритемы снизился на 71%. По оценке врачей, клиническая ремиссия наступила у 86,3% больных. По мнению самих больных, «хороший» и «очень хороший» эффект от терапии наблюдался в 93% случаев. Пациенты отмечали мягкую текстуру крема, легкость нанесения на кожу, быстроту впитывания, отсутствие ощущения липкости, возможность сочетания с другими видами терапии. Результаты оценки качества жизни у взрослых (ДИКЖ) и детей (ДДИКЖ) выявили редукцию индексов в конце исследования на 71 и 61% соответственно. Высокая комплаентность крема была констатирована у 88% больных, косметическая приверженность — у 96%.

При применении Ксемоз синдета 2 раза в сутки в течение 28 дней у 24 детей в возрасте от 8 мес. до 3 лет с атопическим дерматитом с показателем сухости кожи более 4 по шкале от 0 до 9 отмечено уменьшение сухости кожи на 52%, уменьшение выраженности покраснения и шелушения на 85 и 100% соответственно. Значительное улучшение и полная ремиссия наступили в 71% случаев. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных эффектов выявлено не было. Родители больных оценили эффективность препарата как «хорошую» или «очень хорошую» в 96% случаев.

В другом исследовании была оценена эффективность и безопасность Ксемоз церата у пациентов

обоих полов с различной дерматологической патологией. Под наблюдением находились 89 пациентов: 29 (32,6%) с ихтиозом, 30 (33,7%) с псориазом, 30 (33,7%) с атопическим дерматитом. Всем пациентам был назначен Ксемоз церат 2 раза в день в течение 1 мес. Выявлено, что на фоне применения церата выраженность сухости кожи уменьшилась более чем на 50%, шелушение и трещины — на две трети, зуд — на 56%, чувство стянутости и дискомфорт — на 67 и 65% соответственно. При этом индекс SCORAD у больных атопическим дерматитом уменьшился на 75%, а показатели ДИКЖ на 52%. Эффективность Ксемоза церата в восстановлении кожного барьера и, следовательно, реабилитации кожи также была доказана корнеометрическими исследованиями. Выявлено, что применение Ксемоз церата восстанавливает показатели увлажненности кожи до нормальных диапазонов более чем у половины пациентов с ксерозами различной этиологии [11].

Собственный клинический опыт применения средств косметической линии Ксемоз также свидетельствует об их высокой терапевтической эффективности у больных экземой и атопическим дерматитом. Назначение крема на экзематозные очаги сразу после прекращения мокнутия в качестве сочетанной терапии с топическими глюкокортикостероидами способствовало ускоренной регрессии воспаления и зуда кожи. Исчезновение этих симптомов происходило в среднем на 6 дней быстрее по сравнению с не применявшимися эмолентами. Выраженная положительная динамика позволяла уменьшить количество аппликаций стероидов с 2—1 раза в день до одного или через день, затем 1 раз через 2 дня и т. д., что существенно сокращало длительность стероидной терапии и количество использованного гормонального препарата. Данная методика значительно снижала риск развития осложнений стероид-

ной терапии и приводила к быстрой реабилитации внешнего вида кожи за счет активного снижения сухости, шелушения, восстановления гидролипидного баланса и микрорельефа кожи.

Постоянное использование в осенне-зимний период Ксемоз крема и Ксемоз церата, а также при необходимости стика для губ для восстановления барьерной функции кожи у больных атопическим дерматитом приводило к минимизации чрескожного проникновения аллергенов и инфекционных агентов и снижению системной сенсibilизации. Правильно выстроенный базовый уход за кожей у больных атопическим дерматитом существенно снижал частоту рецидивов (в среднем в 2—3 раза) и способствовал восстановлению липидного баланса, увлажнению кожи, повышению эстетичности ее внешнего вида. Современное понятие ухода за любым типом кожи и, в первую очередь, за поврежденной кожей включает ее бережное очищение. Применение Ксемоз синдета для очищения от внешних загрязнений у больных с сухой кожей (атопический дерматит, экзема) показало, что он не вызывает раздражения и пересушивания кожи и не приводит к усилению воспаления и зуда.

Таким образом, новая линия Ксемоз для дерматокосметологического ухода за сухой и очень сухой (ксеротичной) кожей представлена высокоэффективными увлажняющими и смягчающими средствами, активно редуцирующими симптомы сухости, шелушения и воспаления кожи. Уникальный состав препаратов, высокая технология производства обеспечивают этой линии оптимальные косметические свойства, полностью удовлетворяющие пациентов, способствуют значительному улучшению качества жизни больных с ксерозом. Гамма Ксемоз может активно применяться как самостоятельная терапия, так и в составе комплексного лечения у больных с сухой ксеротичной кожей различного генеза. ■

Литература

- Elias PM. Epidermal lipids, membranes and keratinization. *Int J Dermatol* 1981; 20: 1—19.
- Haftek M. Stratum corneum. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 117—122.
- Деев А. М. Структура рогового барьера кожи. *Косметика и медицина* 2006; 1: 12—18.
- Эрнандес А., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. Изд. 3-е, дополненное. М: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ» 2005; 400.
- Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. СПб: ООО «Издательство Фолиант» 2008; 632.
- Pons-Guiraud A. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology. *J EADV* 2007; (21): (2): 1—4.
- Marty JP. NMF and cosmetology of cutaneous moisturisation. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 131—136.
- Деев А.М. Что определяет микрорельеф вашей кожи? *Косметика и медицина* 2004; 4: 22—27.
- Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений. *Русс. мед. журн.* 2004; 12: 218: 1082—1085.
- Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q. et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 56—46.
- Кочергин Н.Г. Ксероз и ксемоз. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 4: 121—124.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2010; 6: 135—139.
- Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J EADV* 2005; 19: 672—688.
- Marks R. Actions and effects of emollients. In: *Sophisticated Emollients*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002: 12—23.
- Trapp M. Is there room for improvement in the emollients for adjuvant therapy? *J EADV* 2007; (21): (2): 14—18.

URIAGE

EAU THERMALE

КСЕМОЗ®

Мягкость и комфорт
при любых типах сухости кожи

При ксерозах любой этиологии

Новорожденные • Дети • Взрослые

Без ароматизаторов • Без парабенов • Без консервантов

КСЕМОЗ – универсальный крем-эмольтант

- восстанавливает кожный барьер
- увлажняет
- оказывает быстрое успокаивающее действие

КСЕМОЗ ЦЕРАТ – насыщенный крем

Уход при очень сухой коже

- восстанавливает кожный барьер
- релипидирует кожу
- интенсивно увлажняет и смягчает
- моментально возвращает коже комфорт
- обладает насыщенной текстурой

КСЕМОЗ СИНДЕТ –

пенающийся гель-крем
без мыла

- мягко очищает и смягчает кожу
- защищает от сухости кожи, вызванной жесткой водой



Высокотехнологичная
формула



ω-3 - керамиды, ω-6 - керамиды
Фитостеролы

URIAGE
EAU THERMALE

Source of Care

Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ»
www.afarm.ru

Anniversaries
N.K. Ivanova
On the 90th anniversary

К 90-летию со дня рождения



Наталья Константиновна Иванова

23 апреля 2012 г. исполнилось 90 лет ученому секретарю Диссертационного совета при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России Ивановой Н.К.

Наталья Константиновна Иванова в 1949 г. с отличием окончила II Московский государственный медицинский институт им. И.В. Сталина. С 1949 по 1951 г. обучалась в клинической ординатуре, а с 1951 по 1954 г. — в аспирантуре Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института. В 1956 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Материалы к изучению переносимости отечественного сальварсанового препарата новарсенола в эксперименте».

С 1954 г. Наталья Константиновна работает в Центральном научно-исследовательском кожно-венеро-

логическом институте в должности младшего, затем старшего научного сотрудника. С 1967 по 1990 г. Наталья Константиновна — ученый секретарь института, с 1967 по настоящее время ученый секретарь Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности кожные и венерические болезни.

Наряду с научной работой долгие годы Н.К. Иванова вела активную общественную работу. На протяжении всей трудовой деятельности Н.К. Иванова неоднократно получала благодарности за достижения в научной, организационно-методической и практической работе. Многолетняя трудовая деятельность Н.К. Ивановой отмечена государственной наградой — орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью «За доблестный труд». За многолетний добросовестный

труд и заслуги в области здравоохранения Н.К. Иванова дважды была награждена Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Наталья Константиновна отдала Центральному научно-исследовательскому кожно-венерологическому институту всю свою трудовую жизнь и щедрость своей души.

Наталья Константиновна — поистине здравствующая легенда Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, любимый и уважаемый сотрудник. На конференции, посвященной 90-летию ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, сообщение о юбилее Натальи Константиновны было встречено дерматовенерологами аплодисментами. А это — уважение не просто возрасту, но и любовь к Человеку большой мудрости.

Благодаря плодотворному труду Натальи Константиновны, острому уму, профессионализму, работоспособности, ответственному отношению к делу Диссертационный совет при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России с момента его организации по настоящий день был и остается наиболее авторитетным для специалистов-дерматовенерологов. Н.К. Иванова наставляла специалистов в науке, профессии и в жизни. Многие из диссертантов ЦНИКВИ в настоящее время занимают руководящие должности, тем самым продолжая развитие и укрепление традиции Российской дерматовенерологической школы.

Трудовой путь Н.К. Ивановой — свидетельство беззаветного служения своему делу, стремление приносить пользу людям, творить добрые дела на благо дерматовенерологии и Российской медицинской науки.

Сегодня Наталья Константиновна остается жизнерадостным, оптимистичным и доброжелательным человеком. «Прибавляя Жизнь к годам, а не годы к жизни», Н.К. Иванова являет собой пример ответственного отношения к работе, мужества, любви к людям и отзывчивости.

Благодаря этим качествам Наталья Константиновна получает признание и уважение от всего сообщества дерматовенерологов Российской Федерации за преданное, долголетнее служение медицинской науке.

Дорогая Наталья Константиновна!

Примите наши искренние поздравления со знаменательной датой в Вашей жизни. От всей души желаем Вам, чтобы прекрасные человеческие и деловые качества, которыми так щедро наградила Вас природа, служили Вам еще много-много лет.

Искренне желаем Вам в наше непростое время здоровья, благополучия, поддержки, внимания коллег и близких людей, уверенности в завтрашнем дне. Любви, мира, тепла Вам и Вашему дому!

С любовью, коллектив ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» поздравляет Наталью Константиновну со славным Юбилеем, желает ей здоровья, благополучия, долгих лет жизни.