



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

2'2009

научно-практический рецензируемый журнал

«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
ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России»,
редакция журнала
«Вестник дерматологии и венерологии»
тел.: (495) 964 2619
e-mail: vestnik@cnikvi.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «ДЭКС-Пресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 730 5352, 730 5317,
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 2 500 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

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

Научный редактор

В. А. ВОЛНУХИН

В. В. ДУБЕНСКИЙ

А. А. КУБАНОВ

Н. В. КУНГУРОВ

А. А. МАРТЫНОВ

О. С. ПАНОВА

А. В. САМЦОВ

С. В. СИДОРЕНКО

Ю. К. СКРИПКИН

Н. В. ФРИГО

И. Г. ШАКУРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. ГАЙДАШ, Ю.В. КАРАЧЁВА, В.И. ПРОХОРОЕНКОВ, А.И. НОВИКОВ,
Л.Н. СИНИЦА, О.И. СЕМЁНОВА, Д.В. ЩЕГЛОВ, В.И. БЕЛЫЙ, Д.А. НОВИКОВ,
Г.П. ЧИГОДАЙКИН, А.В. ДЕНИСОВ, О.А. БАБЕНКО, М.Ю. БЕЗВИННЫЙ
Коллаген-протеогликановый комплекс кожи
при акантолитической пузырчатке по данным
атомно-силовой микроскопии и ИК-спектроскопии

4

ORIGINAL ARTICLES

A.A. GAIDASH, YU.V. KARACHEVA, V.I. PROKHORENKOV, A.I. NOVIKOV,
L.N. SINITSA, O.A. BABENKO
Collagen and proteoglycan skin complex at acantholytic
pemphigus based on atomic force microscopy and infrared
spectroscopy

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

М.Р. РАХМАТУЛИНА
Результаты изучения особенностей сексуального
поведения несовершеннолетних различных
социальных групп

13

О.А. ВОРОНОВА, Н.М. ГЕРАСИМОВА
Научные подходы к изучению качества жизни больных
урогенитальными инфекциями

20

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

M.R. RAKHMATULINA
Results of the study of particular features of sexual
behavior for underage teenagers belonging to different
social groups

O.A. VORONOVA, N.M. GERASIMOVA
Scientific approaches to studies of the life quality of patients
with genital infections

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. МАХНЕВА, Л.В. БЕЛЕЦКАЯ
Молекулярно-биологическая характеристика десмосом
как системы межклеточного соединения

25

О.Р. КАТУНИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА
Современные представления об участии кожи
в иммунных процессах

39

LITERATURE REVIEW

N.V. MAKHNEVA, L.V. BELETSKAYA
Molecular and biological characteristics of desmosomes as
an intercellular connective system

O.R. KATUNINA, A.V. REZAIKINA
Current concepts of skin involvement in immune
processes

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. МАХНЕВА, В.А. МОЛОЧКОВ, Л.В. БЕЛЕЦКАЯ
Циркулирующие аутоантитела и оценка
их роли в развитии аутоиммунной пузырчатки
паранеопластического генеза

47

SCIENTTIFIC RESEARCHES

N.V. MAHNEVA, V.A. MOLOCHKOV, L.V. BELETSKAYA
Circulating autoantibodies and theirs role in the
pathogenesis of paraneoplastic autoimmune pemphigus

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.А. САМСОНОВ, И.А. ЧИСТЯКОВА, Т.А. ГОРЯЧЕВА
Болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена как редкий вариант
гистиоцитоза X

54

И.Э. БЕЛОУСОВА, С.М. НИКОНОВА, Е.Н. НИКОЛАЕВА, В.А. ПИРЯТИНСКАЯ,
А.В. САМЦОВ
Трансформация грибовидного микоза
в крупноклеточную лимфому: клинико-морфологический
и иммуногистохимический анализ

60

В.С. ДМИТРУК, М.Г. КАРТАЛОВ, С.И. ДМИТРУК
Карталин — альтернативное решение в комплексной
терапии псориаза

65

И.Н. КОНДРАХИНА, А.А. ДАНИЛОВА
Современные подходы к наружной терапии акне лёгкой
и средней степени тяжести

68

В.М. РУКАВИШНИКОВА
Изменения ногтей при псориазе

71

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

V.A. SAMSONOV, I.A. CHISTYAKOV, T.A. GORYACHEVA
Normal cholesteremic xanthomatosis as a rare case of
cholesterol thesaurismosis

I.E. BELOUSOVA, S.M. NIKONOVA, YE.N. NIKOLAYEVA, V.A. PIRYATINSKAYA,
A.V. SAMTSOV
Mycosis fungoidea transformation into large cell lymphoma:
clinical, morphologic and immunohistochemical analysis

V.S. DMITRUK, M.G. KARTALOV, S.I. DMITRUK
Kartalin – alternative solution in complex therapy of
psoriasis

I.N. KONDRACHINA, A.A. DANILOVA
Modern approaches to external therapy acne an easy and
average degree of weight

V.M. RUKAVISHNIKOVA
Change of nails at psoriasis

ВРАЧЕБНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

О.С. ПАНОВА, Е.И. ГУБАНОВА, Н.Г. ЛАПАТИНА, Е. ЭРНАНДЕС, А. ШАРОВА
Современные методы оценки гидратации
и биомеханических свойств кожи

80

MEDICAL COSMETOLOGY
AND AESTHETIC MEDICINE

O.S. PANOVA, YE.I. GUBANOVA, N.G. LAPATINA, E. ERNANDES, A. SHAROVA
Contemporary methods for the assessment of skin hydration
and biomechanical properties

ЮБИЛЕИ

Н.К. НИКУЛИН
К 70-летию со дня рождения

88

Ю.Э. РУСАК
К 55-летию со дня рождения

90

JUBILEES



Межрегиональная общественная организация
«ОБЩЕСТВО БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ»

Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6.
<http://www.psoriasis-net.ru>

Тел./Факс: +7 (499) 785-21-05
e-mail: psoriasis@cnikvi.ru;

Уважаемые господа!

В 2007 году по инициативе пациентов и при поддержке Российского общества дерматовенерологов была создана Межрегиональная Общественная Организация «Общество больных псориазом». Основными целями Организации являются объединение людей, страдающих псориазом, оказание им содействия в решении правовых, экономических и социальных проблем, предоставление квалифицированной медицинской помощи.

Подробную информацию о направлениях работы Организации Вы можете получить на нашем сайте <http://www.psoriasis-net.ru> или по телефону (499) 785-21-05.

Просим Вас информировать пациентов и оказать содействие в открытии новых филиалов Организации в субъектах РФ.

Подписаться на журнал
«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
(первое полугодие 2009 года)
МОЖНО ВО ВСЕХ ПОЧТОВЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ СВЯЗИ РОССИИ
в каталоге
АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»
«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».
ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082

КОЛЛАГЕН-ПРОТЕОГЛИКАНОВЫЙ КОМПЛЕКС КОЖИ ПРИ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКЕ ПО ДАННЫМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ И ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

А.А. ГАЙДАШ¹, Ю.В. КАРАЧЁВА¹, В.И. ПРОХОРЕНКОВ¹, А.И. НОВИКОВ², Л.Н. СИНИЦА³,
О.И. СЕМЁНОВА¹, Д.В. ЩЕГЛОВ¹, В.И. БЕЛЫЙ¹, Д.А. НОВИКОВ¹, Г.П. ЧИГОДАЙКИН¹, А.В. ДЕНИСОВ¹,
О.А. БАБЕНКО¹, М.Ю. БЕЗВИННЫЙ³

Collagen and proteoglycan skin complex at acantholytic pemphigus based on atomic force microscopy and infrared spectroscopy

A.A. GAIDASH¹, YU.V. KARACHEVA¹, V.I. PROKHORENKOV¹, A.I. NOVIKOV², L.N. SINITSA³, O.A. BABENKO¹

¹ Красноярская государственная медицинская академия Росздрава РФ

² Омская государственная медицинская академия Росздрава РФ

³ Институт оптики и атмосферы СО РАН, г. Новосибирск

¹ Krasnoyarsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health

² Omsk State Medical Academy, Russian Ministry of Health

³ Optics and Atmosphere Institute, Siberian Department, Russian Academy of Sciences

Методом атомно-силовой микроскопии были исследованы биоптаты кожи у 6 больных акантолитической пузырчаткой (АП). Показано, что в начальной стадии АП система коллаген–вода–протеогликаны характеризуется увеличением толщины и гипергидратации протеогликанов вокруг коллагеновых фибрилл, формированием в аморфном веществе крупнодисперсных агрегатов, его структурированием в виде слоистости вокруг коллагеновых фибрилл и образованием наноканалов.

Ключевые слова: акантолитическая пузырчатка, морфогенез, коллаген–протеогликановый комплекс, атомно–силовая микроскопия.

Skin tissue samples taken from six acantholytic pemphigus (AP) patients were examined based on the atomic force microscopy method. According to the study results, at the early stage of AP the collagen–water–proteoglycans system is characterized by the increased width and overhydration of proteoglycans around collagenic fibrillae, formation of large particle aggregates in the amorphous substance, its structuring in the form of layers around collagenic fibrillae and formation of nanochannels.

Keywords: acantholytic pemphigus, morphogenesis, collagen and proteoglycan complex, atomic force microscopy.

В изучении патогенеза акантолитической, истинной пузырчатки (АП) в настоящее время устойчиво функционирует парадигма «анти-Dsg антител», согласно которой основным патогенетическим фактором пузырчатки является иммунное разрушение десмосом, обусловленное действием аутоантител к эпидермальным десмоглеинам [1].

Вместе с тем установлено, что антитела к Dsg1 и Dsg3 не являются специфичными маркерами начала и развития одной только пузырчатки. Например, анти-Dsg3 антитела выявляются у 34–71% здоровых ближайших родственников больных пузырчаткой. У этих же родственников найден и белок массой 150–155 кД со свойствами, близкими к анти-Dsg1 антителам [2–4]. Анти-Dsg1 и -Dsg3 антитела обнаружены у больных силикозом, у которых никогда не было буллезных проявлений [5]. Антидесмосомальные антитела данной специфичности, по-видимому, вообще яв-

ляются нормальным компонентом иммунного статуса здорового человека [6]. Например, у здоровых беременных женщин выявлены аутоантитела к десмоглеинам амниотического эпителия. По данным S. Warren и соавт. [7], имеются эндемичные районы, где практически у каждого второго жителя обнаруживают анти-Dsg1, повышенный титр которых найден у здоровых, но фоточувствительных лиц. Взаимоотношения в системе «анти-Dsg антитела — акантолиз» сложны, многомерны и недостаточно изучены [8–13].

Не все очевидно и в ситуациях с клинически манифестированной пузырчаткой. Показано, что у больных вульгарной пузырчаткой анти-Dsg1 антитела регистрируются только после появления клинических симптомов. Возможно, это означает, что анти-Dsg антитела формируются в процессе развития заболевания и их образование является следствием, а не причиной пузырчатки. В ходе развития АП обнаружено смещение титров антител в сторону от IgG1 к IgG3, что расценивается как иммунный механизм хронизации заболевания [4].

По данным G. Wilgram [14], пусковым механизмом акантолиза является ретракция тонофиламентов с последующим расширением межклеточных пространств в бездесмосомальных участках. Десмосомы на начальном этапе АП остаются неповрежденными [14–18].

По нашим данным [19], в дебюте АП расширение межклеточных пространств в эпидермисе топологически было связано с повышенной активностью клеток Лангерганса. Дендритические отростки этих клеток заполняли расширенные пространства между кератиноцитами, стремились к непосредственному контакту с базальной мембраной, разрыхляли ее и проникали в поверхностные слои дермы. Характерным признаком повышенной активности дендритных клеток является гиперплазия гранул Бирбека, которые, как правило, накапливаются в периферических участках цитоплазмы. Возможно, эти клетки активируют аутоантигены, образующиеся путем сцепления молекул Dsg1, Dsg2, Dsg3, плакоглобинов с рецепторами $\alpha 3$ AChR, 3 AChR, $\alpha 9$ AChR, пемфлаклина и аннексинов [20].

До настоящего времени при пузырьчатке и других пузырьных дерматозах остаются недостаточно изученными структурные особенности и физико-химические свойства системы коллаген — протеогликаны кожи.

Основная масса матрикса дермы состоит из волокон коллагена I типа, погруженных в гель протеогликанов и воды, в которой растворены органические и неорганические соли [21]. Содержание воды в коллагене достигает 70%, что говорит о гипергидратированном состоянии матрикса, которое определяет многие физико-химические и биомеханические свойства коллагена и дермы в целом. Белково-полисахаридные агрегаты способны формировать сложные сетевидные переплетения, которые удерживают в своих ячейках воду и растворы электролитов. Подвижность тканевой воды и ее способность растворять соли и другие водорастворимые компоненты определяются прочностью ее связи с биополимерами ткани и влияют на осмотические и компрессионные процессы в коже. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению биохимического состава и физико-химических свойств коллагена, этот вопрос остается недостаточно изученным [21].

Подвижность тканевой воды, ее поверхностное натяжение, адгезивность определяются силой водородной связи объемной и связанной воды. Значение физико-химических свойств воды в патогенезе патологических состояний кожи остается малоизученной проблемой. Сведений о роли воды в патогенезе буллезных дерматозов в изученной литературе нами не найдено. В связи с этим важным является изучение не только количественных характеристик гидратации коллагена, но и природы содержащейся в нем воды.

Материал и методы

Для изучения структурных характеристик взаимодействия системы коллаген — вода — протеогликаны при АП мы применяли методы атомно-силовой микроскопии (AFM) и ИК-спектроскопии кожи. Выбор метода атомно-силовой микроскопии обусловлен следующими обстоятельствами:

1. Приемлемой разрешающей способностью — до 2 нм.

2. Возможностью изучения состояния структур в условиях, близких к физиологическим (режим естественной среды), с исключением в процессе подготовки образцов для исследований искусственных изменений.

3. Возможностью проведения локальных механических испытаний методом адгезиометрии.

4. Возможностью получения информации о тонкой структурно-функциональной организации поверхности тканевых структур и оценки роли поверхностных эффектов в морфогенезе АП.

У 6 больных с начальными проявлениями пузырьчатки были взяты образцы кожи, которые были подвергнуты атомно-силовой микроскопии. Исследования структуры поверхности компонентов коллаген-протеогликанового комплекса были выполнены на сканирующем зондовом микроскопе Solver Bio NT-MDT. Сканирование образцов кожи в дерме осуществляли на воздухе контактным методом на частоте развертки 1–1,5 Гц. Использовали неконтактные кремниевые зонды серии NSG11 (NT-MDT) жесткостью 5 Н/м, радиусом закругления 10 нм, аспектное отношение 3:1, а также неконтактные зонды «висцерного» типа серии NSC05 (NT-MDT) жесткостью порядка 11 Н/м, радиусом закругления 10 нм, аспектное отношение 10:1.

Биопсированные образцы кожи разделяли на 2 части, их вторую часть подвергали ИК-спектроскопии. Спектры поглощения кожи регистрировали на Фурье-спектрометре фирмы BRUKER IFS-125M. Широкий диапазон работы спектрометра позволял регистрировать целиком полосы воды в области 2000–9000 см^{-1} и, следовательно, корректно определить базовую линию, что особенно важно при проведении данных исследований. Спектральное разрешение прибора составляло 1–10 см^{-1} . Измерения спектров поглощения воды в образцах кожи были проведены с использованием динамической методики выделения поглощения воды из зарегистрированного спектра. Для этого была изготовлена вакуумная кювета, в которую помещался образец. Поглощение воды в образце характеризуется коэффициентом поглощения $K_{\text{в}}$, в отличие от коэффициента поглощения сухого образца K_0 . Поэтому общее поглощение образца представляет собой сумму поглощения сухого образца и воды $K_{\Sigma} = K_0 + K_{\text{в}}$. При вакуумизации кюветы поглощение воды в образце будет уменьшаться по мере ее откачки в отличие от поглощения сухого образца, которое остается

постоянным. Это открывает возможность использовать динамику процесса и позволяет выделить малое поглощение удаляемой порции воды в образце K_b из общего поглощения K_Σ .

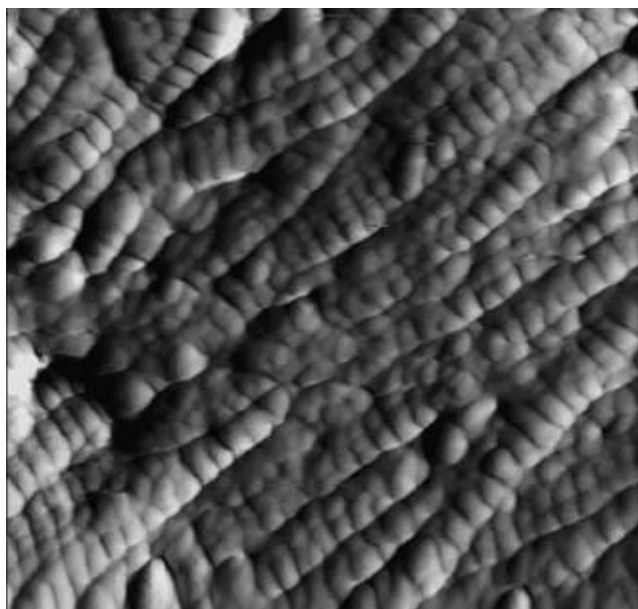


Рис. 1. Атомно-силовая микроскопия кожи. Размер скана 1000 нм. Изображение коллагеновых фибрилл здоровой кожи в 3D формате. Четко определяется поперечная исчерченность фибрилл (D-периодичность) с размером периодов 65–67 нм.

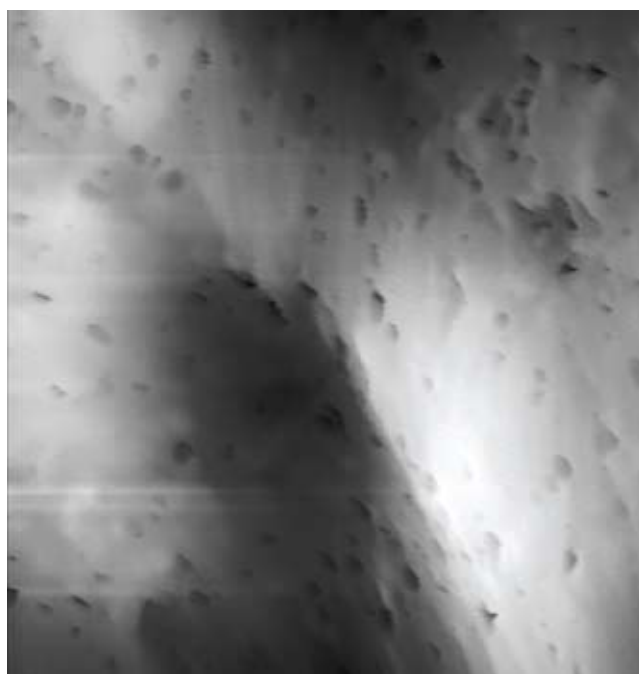


Рис. 2. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи. Размер скана 1000 нм. Участок с пористой поверхностью протеогликанового комплекса.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлен AFM скан здоровой кожи, где видны неизменные коллагеновые волокна с четко просматриваемой D-периодичностью. Размер периодов составляет 65–67 нм, что согласуется с данными литературы [22, 23].

По данным атомно-силовой микроскопии, величина показателя адгезионных сил в области главных (электронно-плотных) участков равнялась 28,8 нН. В узких (электронно-рыхлых) участках регистрировали достоверное снижение этого показателя до 23,7 нН. Более низкое значение показателя адгезионных сил в узких участках свидетельствует о том, что в этих участках коллагеновых фибрилл находится более подвижная вода. Это согласуется с развиваемой нами моделью бимодальности водных подсистем коллагена, согласно которой в электронно-рыхлых участках коллагеновых фибрилл находится вода, которая по параметрам ядерно-магнитного резонанса и дифференциальной калориметрии соответствует объемной воде [24, 25]. Однако разница в значениях показателей адгезионных сил была более нивелирована, чем ожидалось. Мы полагаем, что это обусловлено структурными особенностями коллаген-протеогликанового комплекса и, в частности, тем, что слой протеогликанов равномерно покрывает поверхность коллагеновых фибрилл и тем самым сглаживает параметры физических свойств надмолекулярной организации доменов D-периодичности.

Указанные участки коллагеновых фибрилл выступали над поверхностью в виде ступенек высотой до 50 нм, что согласуется с данными о сдвиге в расположении нитей тропоколлагена относительно поперечной оси коллагеновых фибрилл [22, 23].

Показатель адгезионных сил поверхности между коллагеновыми фибриллами составлял 15–17 нН. Это означает, что в пространствах между коллагеновыми фибриллами находится менее вязкая жидкость с более подвижными молекулами воды.

Важной структурной особенностью коллаген-протеогликанового комплекса в здоровой коже является наличие нанопор (рис. 2, 3). Размер нанопор колебался от 25 до 250 нм. Стенки в нанопорах отсутствовали, края нанопор по показателю адгезионных сил не отличались от остальной безволоконистой части аморфного вещества (28,8 и 28,5 нН соответственно). Нанопоры определяли не во всех участках (рис. 4), что, возможно, обусловлено их способностью к закрытию. Обнаруженная пористая структура аморфного вещества дермы явно принимает участие в водном обмене и, в частности, в процессах внутри- и трансдермальной миграции воды.

На рис. 5–12 представлены AFM сканы образцов кожи, взятых у больных АП. Характерной морфологической особенностью кожи при АП на участках без высыпаний являлась гипертрофия гидрофильного слоя, который проявлял отчетливо выражен-

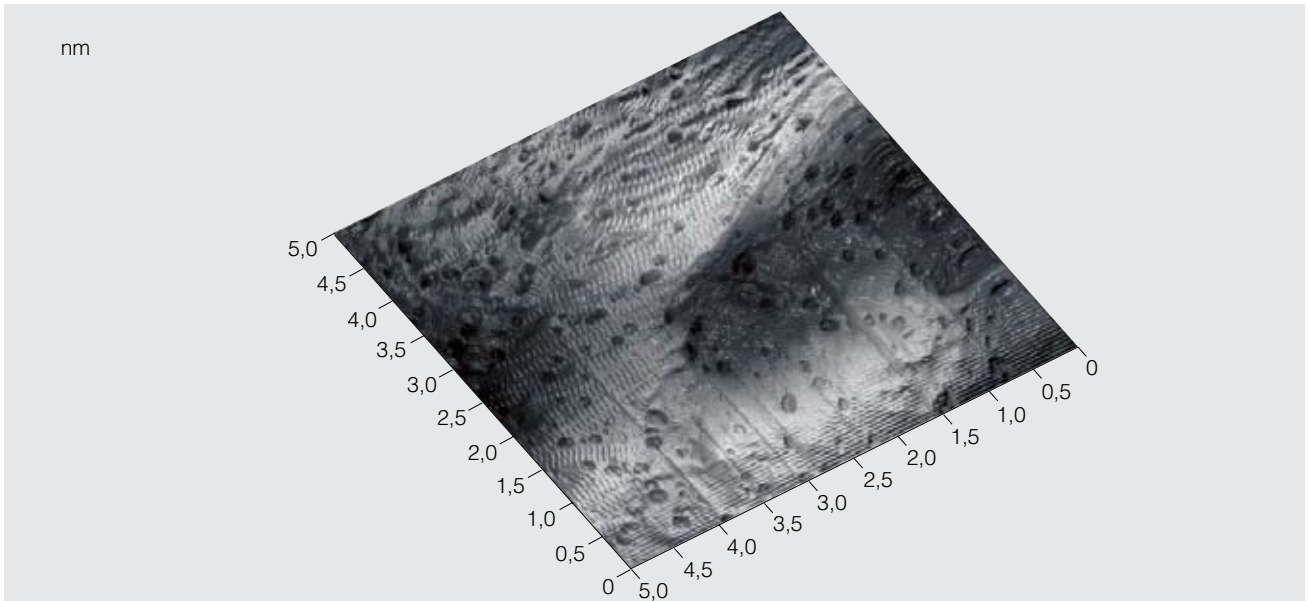


Рис. 3. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи. Размер скана 5000 нм. Изображение поверхности протеогликанов в 3D формате. Впадины на поверхности протеогликанового комплекса, придающие поверхности «исключанный» вид.

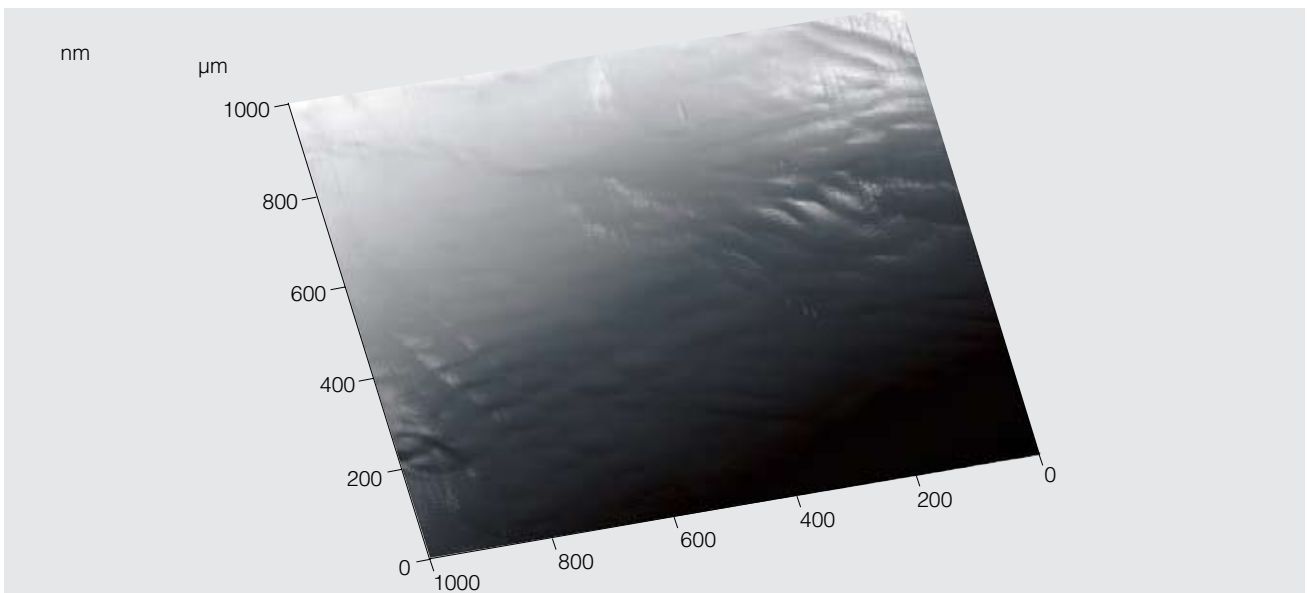


Рис. 4. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи. Размер скана 1000 нм. Изображение коллагеновых фибрилл в 3D формате. Участок с гладкой поверхностью протеогликанового комплекса.

ную слоистость (см. рис. 5). Толщина гидрофильного слоя в основном колебалась от 200 до 300 нм, но местами достигала 750–800 нм. По данным локальной оценки, значения показателя адгезионных сил при АП значительно превышали таковые в контроле и достигали 45–55 нН, что свидетельствовало о выраженной гипергидратации.

Нами выявлена еще одна морфологическая особенность гидрофильной муфты при АП, а именно ее зернистость, что представлено на рис. 6. Мини-

мальный размер зерен колебался от 25 до 50 нм, но местами они сливались в комплексы размерами до 500–700 нм. Численная плотность данных комплексов на поверхности образца достигала 5–6 на 5 мкм^2 . Указанные структурные особенности свидетельствовали о трансформации протеогликанового геля в крупнодисперсный золь. При атомно-силовой микроскопии аморфного вещества кожи больных АП нами были выявлены наноканалы. Морфологически это довольно интересный феномен, который более

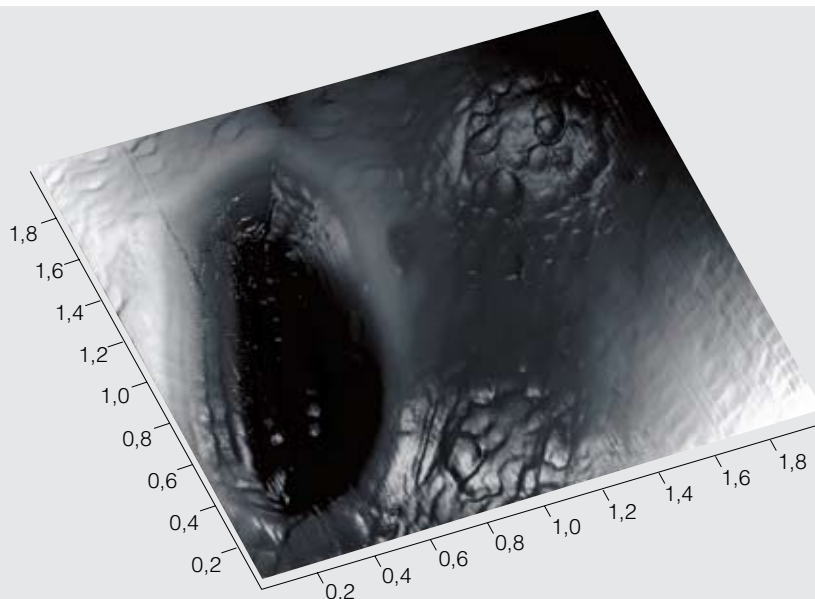


Рис. 5. Атомно-силовая микроскопия кожи больного АП. Размер скана 2000 нм. Слоистый канал в протеогликановом слое.

четко визуализируется в режиме фазового контраста (см. рис. 7). На представленных сканах видно, что стенки наноканалов состоят из более плотной фазы, образованной, по-видимому, слившимися макромолекулярными комплексами. О большей плотности стенок наноканалов свидетельствует их сохранность при попытках рассеечения гидрофобным кантилевером (см. рис. 8).

Диаметр наноканалов колебался от 50 до 350 нм, некоторые из них располагались непосредственно

вблизи коллагеновых фибрилл. У больных АП слой протеогликанов выглядел неоднородным, что было обусловлено не только зернистостью, но и наличием множественных дырчатых дефектов, некоторые из них располагались парафибрилярно (см. рис. 9). Последние, в отличие от структурированных наноканалов, имели вязкие стенки.

Поверхностное натяжение воды интерстициальной жидкости при АП, по-видимому, повышается. Об этом свидетельствовали феномен «сполза-



Рис. 6. Атомно-силовая микроскопия кожи больного АП. Размер скана 1000 нм. Выражена агрегация протеогликанов.

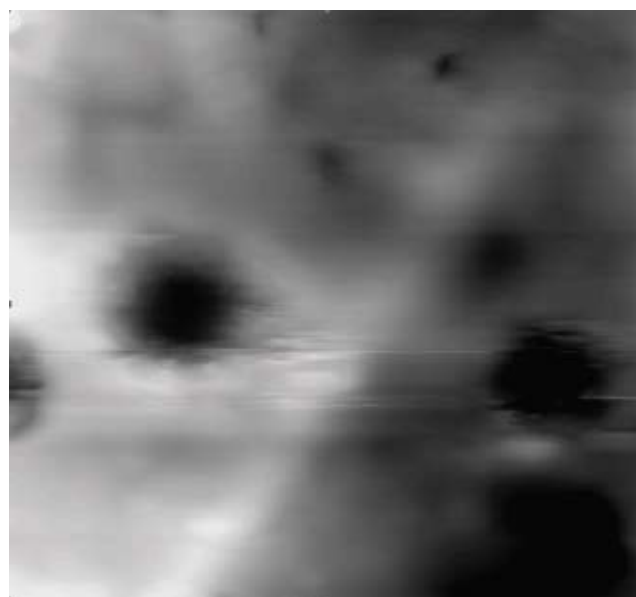


Рис. 7. Атомно-силовая микроскопия кожи больного АП. Размер скана 1500 нм. Хорошо структурированные стенки наноканалов в слое протеогликанов.

ния» интерстициальной жидкости с поверхности коллагеновых фибрилл и образование мицеллоподобных структур в толще протеогликанового слоя (см. рис. 10). Поскольку известно, что в мицеллах изменяются такие свойства воды, как сила водородных связей, полярность диполей, pH и химическая активность, скорость химических реакций и, в частности, энзимных, как правило, возрастает [26]. Возможно, этим объясняется усиление протеолитической активности кожи у больных АП.

Таким образом, система коллаген–вода–протеогликаны в коже больных АП на участках, лишенных высыпаний, характеризовалась увеличением толщины и гипергидратацией протеогликанового слоя, его озолением с формированием крупнодисперсных молекулярных агрегатов, а также структурированием в виде слоистости и канализации.

На рис. 11, 12 представлены AFM сканы образцов кожи, взятых у больной АП на участках с наличием пузырей. Как видно, D-периодичность коллагеновых фибрилл нарушена. Поверхность фибрилл на большем протяжении представлена гидрофильными участками неодинаковых размеров. По данным атомно-силовой микроскопии, величина показателя адгезионных сил поверхности коллагеновых фибрилл варьировала от 6 до 7 нН и была достоверно ниже, чем в коже здоровых лиц и коже больных, свободной от высыпаний.

Таким образом, на участках формирования пузырей наблюдалось уменьшение значений адгезионных сил, что свидетельствовало о снижении уровня гидрофильности поверхности коллагеновых фибрилл и фактически указывало на снижение смазываемости коллагена.



Рис. 8. Атомно-силовая микроскопия кожи больного АП. Размер скана 1500 нм. Плотные, не рассекаемые кантилевером, стенки наноканала в слое протеогликанов.

Спектры здоровой кожи и кожи при АП, полученные при интегральной регистрации (рис. 13), практически совпадали друг с другом и являлись малоинформативными. В них отчетливо регистрировалась полоса жидкой воды в области $3000\text{--}3600\text{ см}^{-1}$.

Вначале регистрировали спектр пропускания невакуумированного образца. Следующие девять спектров регистрировали в процессе откачки с одноминутным интервалом. Зарегистрированные спектры включали спектр поглощения атмосферного

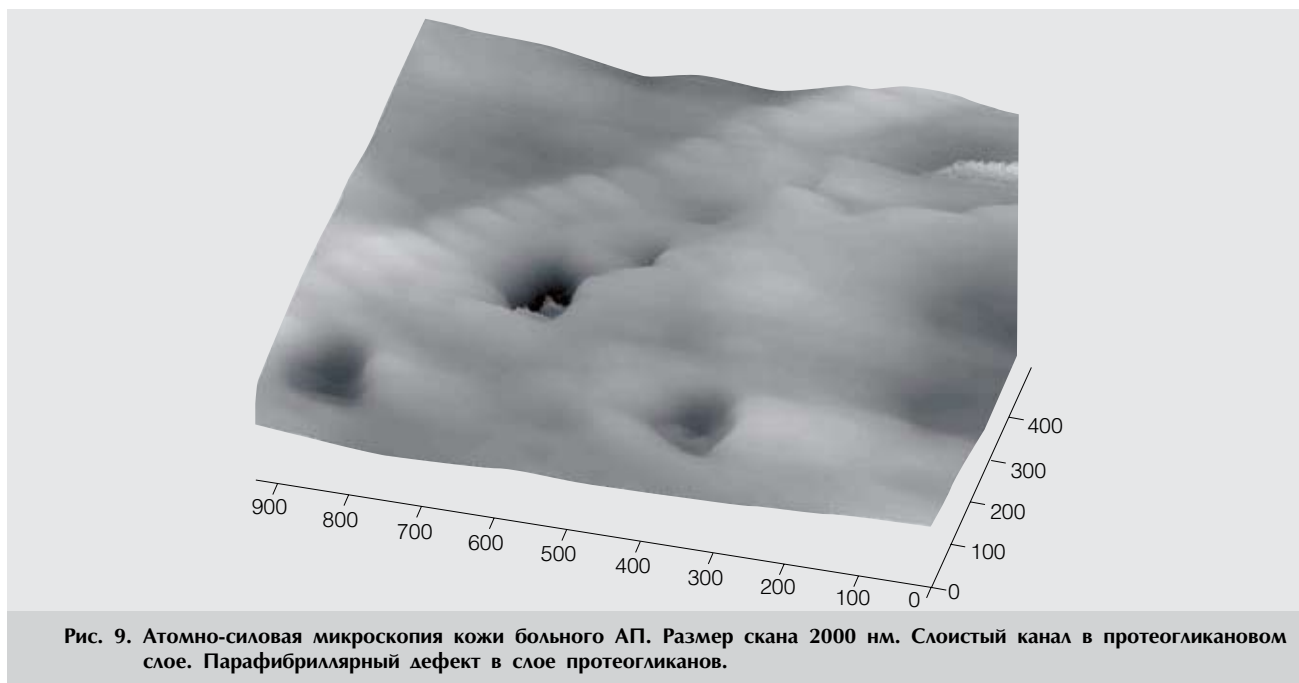


Рис. 9. Атомно-силовая микроскопия кожи больного АП. Размер скана 2000 нм. Слоистый канал в протеогликановом слое. Парафибрилярный дефект в слое протеогликанов.

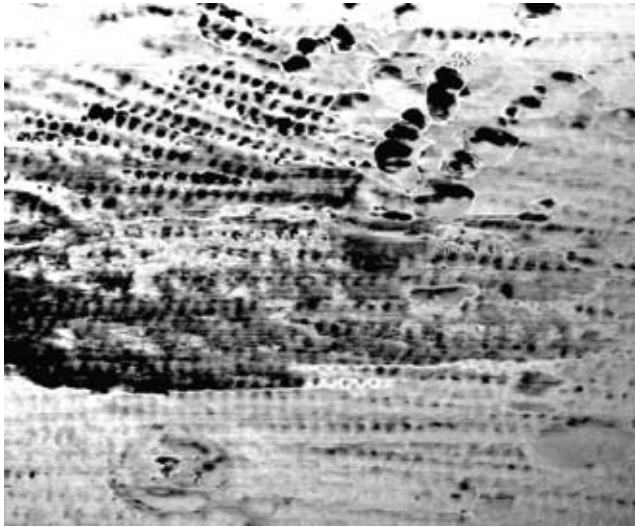


Рис. 10. Атомно-силовая микроскопия кожи больного АП. Размер скана 2800 нм. Сползание протеогликановой пленки с поверхности коллагеновых фибрил с образованием дырчатых дефектов в слое протеогликанов, заполненных интерстициальной жидкостью.

водяного пара и спектр поглощения кластеров воды в образце. Изменения в спектре пропускания были очень незначительны (в последовательных измерениях он изменялся менее чем на 5%). Со временем при непрерывной откачке воды из образца (в кювете создавалось разрежение с остаточным давлением менее 1 мм рт. ст.) изменения в спектре уменьшались, вода переставала откачиваться из образца, и через 0,5 ч спектр представлял собой уже стабильную картину, поскольку содержание воды в образце переставало изменяться.

Спектры, зарегистрированные в динамике вакуумирования образцов здоровой и пораженной кожи, приведены на рис. 14. Спектры микропорций воды, удаляемых из здоровой кожи, имели полосы поглощения, которые четко регистрировались на спектрометре, причем отношение сигнал/шум у них достигало 100. Спектры образцов здоровой и пораженной кожи сильно отличались друг от друга. Во-первых, из здоровой кожи удалялось на порядок больше воды. Изменения в спектре отдельных порций воды в здоровой коже сравнимы по величине с суммарными изменениями в коже больных АП, вызываемыми 10 порциями откачки. Во-вторых, спектры здоровой кожи были чрезвычайно изменчивы. В начальный момент проведения откачки в спектре проявляются две полосы с центрами 5500 и 8500 см^{-1} , в дальнейшем полоса 8500 см^{-1} ослабляется, а полоса 5500 см^{-1} трансформируется: на месте провала в пропускании образца образуется провал в поглощении, появляется поглощение на частоте 5200 см^{-1} , возникает полоса с центром 6900 см^{-1} . При вакуумизации кожи больных АП в суммарном спектре поглощения воды отсутствуют полосы с центрами 6900

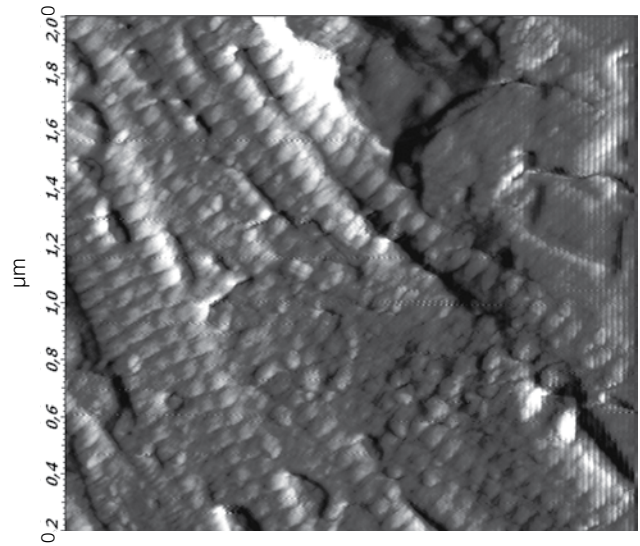


Рис. 11. Атомно-силовая микроскопия кожи больной АП. Размер скана 2000 нм. Очаг лизиса коллагеновых фибрил на стадии формирования пузыря.

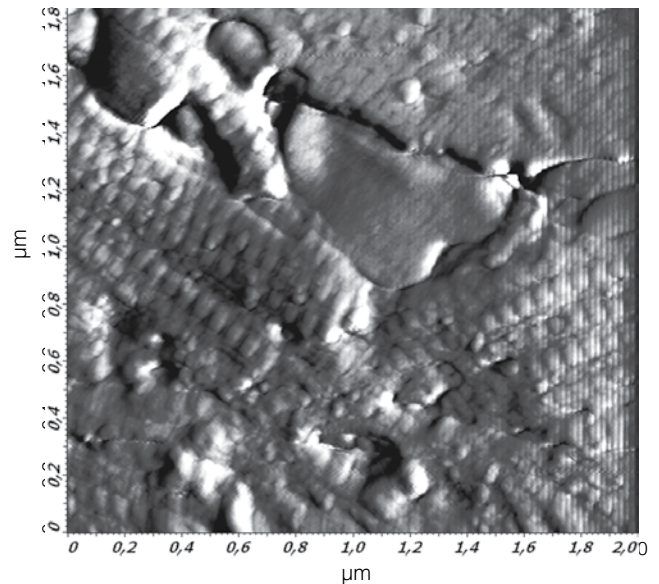


Рис. 12. Атомно-силовая микроскопия кожи больной АП. Размер скана 2000 нм. Детрит в примембранной зоне на стадии формирования пузыря.

и 8500 см^{-1} , наблюдается полоса поглощения на частоте 5600 см^{-1} (см. рис. 14).

Динамическая регистрация показывает, что изменения спектров поглощения здоровой кожи при удалении воды аналогичны изменениям спектров воды в нанопорах, наблюдаемым в процессе ее откачки, когда происходит сильное перераспределение поглощения, связанное с тем, что при разрежении в воде последовательно разрушаются водородные связи разной силы. Одновременно с этим при

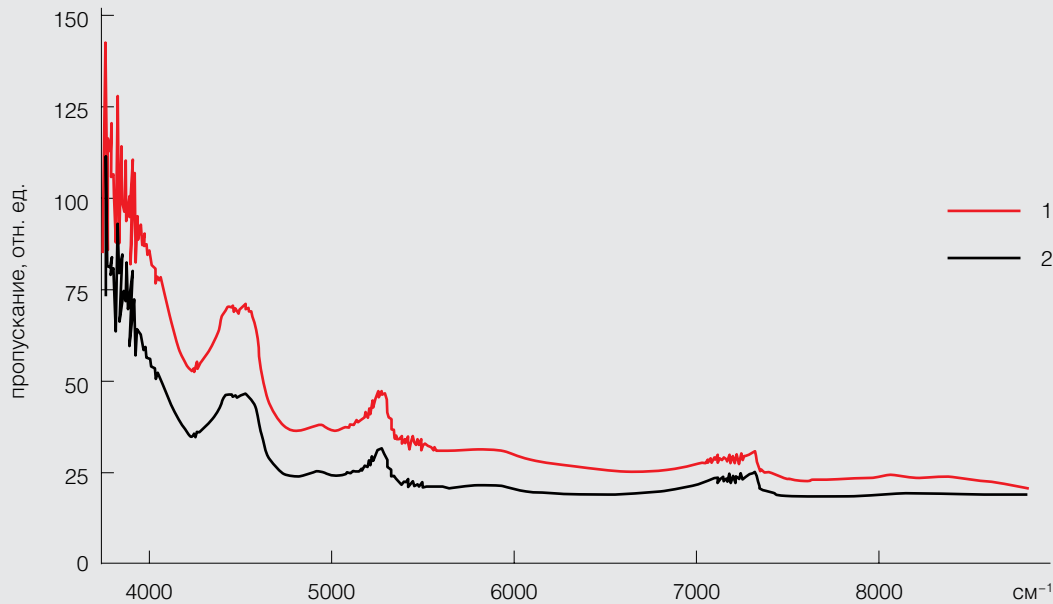


Рис. 13. Устойчивая форма ИК-спектров воды в здоровой коже (1) и коже больного АП (2).

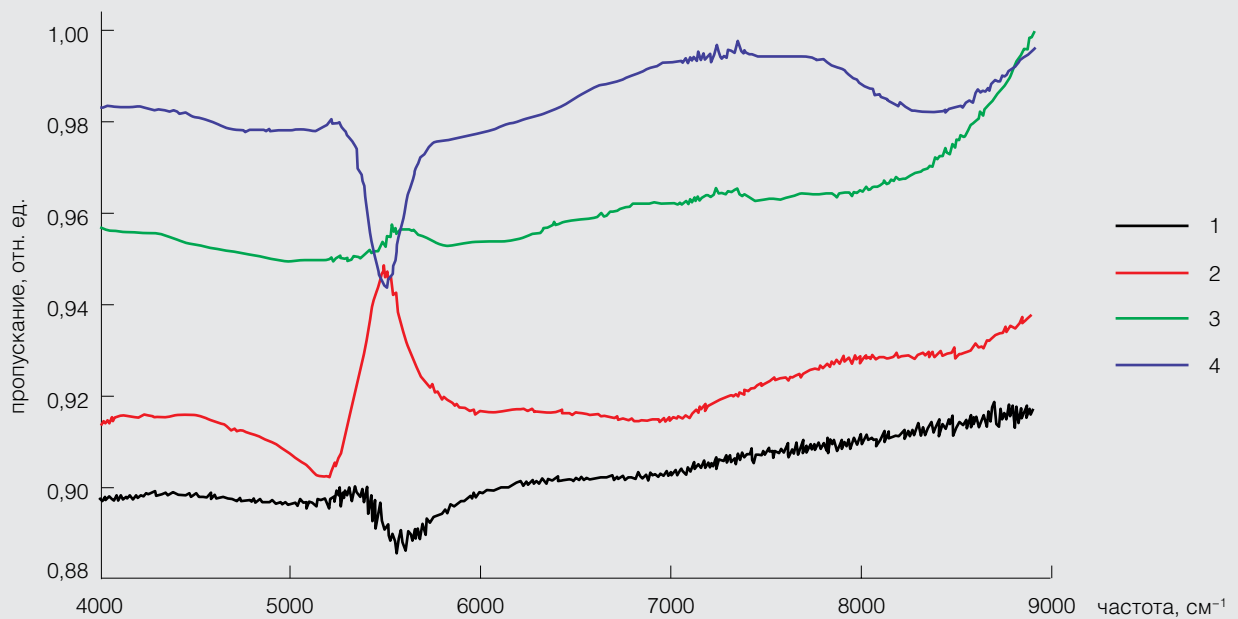


Рис. 14. Устойчивый «выход» при вакуумировании образца характерной полосы воды в ИК-спекте кожи больного АП, обусловленный усилением водородных связей.

динамической ИК-спектроскопии в спектрах кожи больных АП исчезают полосы в диапазоне 5100 см^{-1} , которые мы с учетом спектроскопии эталонных образцов SiO_2 идентифицировали как спектры воды в щелях $6,4\text{ нм}$. Кроме того, в спектрах кожи больных АП четко регистрировалась полоса в диапазоне 5600 см^{-1} , которая резко отличалась по форме от воды в наноканалах и воды жидкой (3600 см^{-1}).

Возможно, это связано с тем, что при пузырьчатке «закрываются» нанопоры коллагеновых фибрилл, а также блокируются гидрофильные центры первичных цепей нитей тропоколлагена, в результате чего либо выдавливается вода (во всяком случае ее объемная фаза), либо в связи с прикрытием гидрофильных центров уменьшается способность коллагена удерживать воду.

Выводы

1. В начальной стадии АП система коллаген–вода–протеогликаны характеризуется увеличением толщины и гипергидратации протеогликанов вокруг коллагеновых фибрилл, формированием в аморфном веществе крупнодисперсных агрегатов, его структурированием в виде слоистости вокруг коллагеновых фибрилл и образованием наноканалов.

2. На участке формирования пузырей поверхность коллагеновых фибрилл представлена гидрофильными участками неодинаковых размеров. При атомно-силовой микроскопии выявлено резкое уменьшение показателя адгезионных сил на поверхности коллагеновых фибрилл. Таким образом, при АП смачиваемость коллагеновых фибрилл уменьшается, коллаген как бы «сбрасывает» воду, происходит ее миграция в эпидермис.

3. Исследование феномена резкого уменьшения смачиваемости коллагеновых фибрилл путем изучения динамики ИК-спектров поглощения воды в образцах здоровой кожи и больных АП выявило два механизма его формирования, заключающихся в закрытии нанопор коллагеновых фибрилл и блокаде гидрофильных центров первичных цепей нитей тропоколлагена.

На наш взгляд, выявленный комплекс изменений в системе коллаген–вода–протеогликаны требует дальнейшего исследования для выяснения вопроса, свойствен ли он всем буллезным дерматозам или специфичен только для некоторых из них.

Литература

- Udey, M. C. Pemphigus — diseases of antidesmosomal autoimmunity / M.C. Udey, J.R. Stanley // *JAMA*. 1999. V. 282. P. 572–576.
- Presence of the autoantibody in healthy relatives of Italian patients with pemphigus vulgaris / A. Mohimen, M. Narula, V. Ruocco et al. // *Arch. Derm. Res.* 1993. V. 285. P. 176–177.
- Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting / R. Brandsen, M. Frusic-Zlotkin, H. Lyubimov et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997. V. 36. P. 44–52.
- The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives / D. Kricheli, M. David, M. Frusic-Zlotkin et al. // *Br. J. Dermatol.* 2000. V. 143. P. 337–342.
- Antidesmoglein autoantibodies in silicosis patients with no bullous diseases / H. Ueki, M. Kohda, T. Nobutoh et al. // *Dermatology*. 2001. V. 202. P. 16–21.
- Govze, Y. Serum and gingival crevicular fluid anti-desmosomal antibodies in periodontitis / Y. Govze, M. C. Herzberg // *J. Periodontol.* 1993. V. 64. P. 603–608.
- The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil / S. J. Warren, M. S. Lin, G. J. Giudice et al. // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 23–30.
- The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile / M. Amagai, K. Tsunoda, D. Zillikens et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999. V. 40. P. 67–170.
- Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus / M. Amagai, K. Tsunoda, H. Suzuki et al. // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 105. P. 625–631.
- Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice / M. Amagai, T. Nishikawa, H.C. Nousari et al. // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 102. P. 775–782.
- Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris / M.G. Mahoney, Z. Wang, K. Rothenberger et al. // *J. Clin. Invest.* 1999. V. 103. P. 461–468.
- Sato, M. Assembly pathway of desmoglein 3 to desmosomes and its perturbation by pemphigus vulgaris-IgG in cultured keratinocytes, as revealed by time-lapsed labeling immunoelectron microscopy / M. Sato, Y. Aoyama, Y. Kitajima // *Lab. Invest.* 2000. V. 80. P. 1583–1592.
- Pemphigus: is there another half of the story / J. R. Stanley, T. Nishikawa, L. A. Diaz, M. Amagai // *J. Invest. Dermatol.* 2001. V. 116. P. 489–490.
- Wilgram, G.F. An electron microscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris / G.F. Wilgram, J.B. Caulfield, W.F. Lever // *J. Invest. Dermatol.* 1961. V. 36. P. 373–382.
- Barnett, M.L. Organ culture studies of pemphigus antibodies. II. Ultrastructural comparison between acantholytic changes in vitro and human pemphigus lesions / M.L. Barnett, E.H. Beutner, T.P. Chorzelski // *J. Invest. Dermatol.* 1977. V. 68. P. 265–271.
- Hashimoto, K. An electron microscopic study on pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement / K. Hashimoto, W.F. Lever // *J. Invest. Dermatol.* 1967. V. 48. P. 540–552.
- Hu, C. H. Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody. An ultrastructural study / C.H. Hu, B. Michel, J.R. Schiltz // *Am. J. Pathol.* 1978. V. 90. P. 345–361.
- Jordon, R.E. Pemphigus / R.E. Jordon, T.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen et al. // *Dermatology in general medicine*: Eds. T.B. Fitzpatrick et al. NY: McGraw-Hill, 1979. P. 310–317.
- Карачёва, Ю.В. Роль клеток Лангерганса в морфогенезе пузырчатки / Ю.В. Карачёва, В.И. Прохоренков, А.А. Гайдаш и др. // *Вестн. дерматол. и венерол.* В печати.
- Grando, S. A. Autoimmunity to keratinocyte acetylcholine receptors in pemphigus / S. A. Grando // *Dermatology*. 2000. V. 201. P. 290–295.
- Михайлов, А.Н. Химия и физика коллагена кожного покрова / А.Н. Михайлов. // М.: Легкая индустрия, 1980. 199 с.
- Recent insights into the three dimensional molecular packing structure of native type I collagen / J.P. Orgel, A. Miller, T.C. Irving, T.J. Wess // *Fibre diffraction Rev.* 2002. V. 10. P. 40–50.
- The insitu three dimensional packing structure of type I collagen / J.P. Orgel, A. Miller, T.C. Irving et al. // *Structure*. 2001. V. 9. P. 1061–1069.
- Габуда, С.П. Структура коллагена и разупорядоченность водной подсистемы в фибриллярных белках / С.П. Габуда, А.А. Гайдаш, Е.А. Вязовая // *Биофизика*. 2005. № 2. С. 231–235.
- Физические свойства и структура связанной воды в фибриллярных белках коллагенового типа по данным сканирующей калориметрии / С.П. Габуда, А.А. Гайдаш, В.А. Дребушак, С.Г. Козлова // *ЖЭТФ*. 2005. Т.82, № 9. С. 697–700.
- Цит. по: Saffran, S.A. Structure and dynamics of strongly interacting colloids and supramolecular aggregates in solution: NATO Advanced Study Inst. Ser. C: Mathematical and physical sci.; Eds. S.H. Chen, J.S. Huang, P. Tartaglia. Dordrecht: Kluwer, 1992.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕКСУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ РАЗЛИЧНЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ГРУПП

М.Р. РАХМАТУЛИНА

Results of the study of particular features of sexual behavior for underage teenagers belonging to different social groups

M.R. RAKHMATULINA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

FGU «TsNIKVI Rosmedtekhologii», Moscow

Ключевым направлением оптимизации репродуктивного поведения современных подростков является повышение сексуальной и репродуктивной культуры всего населения с одновременной целевой работой в группах организованных и неорганизованных подростков. В статье представлены результаты исследования уровня информированности и сексуального поведения подростков различных социальных групп, а также освещены основные факторы риска, способствующие заражению инфекциями, передаваемыми половым путем, у подростков.

Ключевые слова: подростки, сексуальное поведение, факторы риска ИППП

Improving the sexual and reproductive culture of all population with simultaneous target-oriented activities aimed at groups of organized and unorganized teenagers is the key direction for optimizing the reproductive behavior of present-day teenagers. The article discloses the results of a study of the awareness level and sexual behavior of teenagers from different social groups as well as describes the key risk factors contributing to the propagation of STDs among teenagers.

Keywords: teenagers, sexual behavior, STD risk factors

Произошедшие в последние десятилетия в Российской Федерации социально-экономические, политические и культурные преобразования сопровождались либерализацией сексуальной морали, резким изменением нравственных приоритетов, личностных и общественных ценностей в обществе. Следствием этих преобразований явились социально детерминированные изменения репродуктивного поведения подростков и молодых людей на менее безопасное, ассоциированное с высоким риском инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Значительно изменилось отношение молодых людей к добрачным сексуальным отношениям, которые в настоящее время широко распространены в молодежной среде. По данным современных исследований, лишь менее 5% всех обследованных подростков считают, что сексуальные отношения допустимы лишь в юридически оформленном браке, для большинства характерен низкий уровень психосоциальной готовности к ответственному сексуально-брачному партнерству [1, 2]. основополагающая роль в формировании модели полового поведения, характеризующейся ранним началом половой жизни и беспорядочными половыми связями, прина-

длежит микросоциальным группам (школьным, уличным), где она считается «престижной». Подростки в силу возрастных особенностей подвержены сильному влиянию этих групп, в то время как социализация в рамках семьи, школы и государства весьма слаба [3, 4].

С целью изучения особенностей сексуального поведения молодежи различных социальных групп нами было проведено анкетирование 1829 подростков обоего пола в возрасте от 12 до 18 лет, обратившихся в подростковый специализированный центр профилактики и лечения ИППП (Москва). Условно были выделены следующие группы: 1-я группа — 612 (33,5%) несовершеннолетних — учащиеся старших классов средних образовательных школ и студенты вузов; 2-я группа — 523 (28,6%) несовершеннолетних — учащиеся средних специальных образовательных учреждений; 3-я группа — 385 (21,0%) несовершеннолетних — воспитанники детских домов и приютов; 4-я группа — 278 (15,2%) несовершеннолетних — беспризорные и безнадзорные подростки.

При изучении сексуального анамнеза подростков выявлено, что более 80% опрошенных в 1-й и 3-й группах и более 90% несовершеннолетних из 2-й и 4-й групп имеют сексуальный опыт. Средний возраст сексуального дебюта колеблется от 14 лет в группе беспризорных несовершеннолетних

до 16 лет у школьников и студентов младших курсов вузов. Следует указать, что 67% подростков — воспитанников детских домов являлись свидетелями сексуальных контактов, будучи физиологически де-вственными.

Среди подростков 1-й и 4-й групп достоверно чаще встречались те, у которых первый половой партнер был значительно старше респондента, причем у 8% беспризорных подростков имело место насильственное принуждение к половому контакту. Большинство опрошенных в течение жизни имели более чем одного полового партнера, наибольшее число половых партнеров (в среднем около 10) отмечено в 3-й группе, наименьшее (в среднем 6–7 человек) — в 1-й группе (табл. 1).

В то же время полученные данные свидетельствуют о формировании у современных подростков тенденции к моногамным отношениям, в большинстве случаев моделью сексуального поведения молодых людей является «серийная моногамия» — тип межличностных и сексуальных отношений, которые характеризуются рядом сменяющих друг друга, относительно стабильных отношений с одним на это время половым партнером. За последний год число половых партнеров у опрошенных составляло от 2–4 во 2-й группе, до 1–2 в 3-й группе, и лишь 5–6% всех обследованных подростков имеют более одного полового партнера в настоящее время.

Также установлено, что орально-генитальные половые контакты являются наиболее популярной формой сексуального общения среди подростков,

наряду с вагинальными контактами его практикуют 55% подростков 1-й группы и более 45% подростков 2-й и 3-й групп. Примечательно, что эта форма половой активности зарегистрирована более чем у 15% обследованных девственников, которые рассматривают ее как безопасную альтернативу половому акту. Для некоторых подростков эта форма половой активности безопасна также в психологическом плане, поскольку позволяет сохранить девственность и одновременно обеспечивает возможность интимного полового контакта. Причем несовершеннолетние, как правило, не принимают во внимание необходимость предохранения от ИППП при таких контактах, доминирующим для них является только безопасность в плане возникновения беременности. Около 3% подростков мужского пола из 1-й группы и более 4% — из 2-й и 3-й групп практикуют гомосексуальные половые контакты, которые повышают риск заражения ИППП. В группе беспризорных несовершеннолетних этот показатель достигает 7% и, что особенно опасно, нередко связан с принуждением к половому акту ($r=0,63$).

К основным факторам риска заражения ИППП у подростков относятся девиантное поведение, в частности, раннее вступление в сексуальные отношения на фоне употребления алкогольных напитков и наркотических средств, знакомство с порнопродукцией, нездоровый образ жизни, а также комплекс неблагоприятных условий жизни. Большинство опрошенных подростков курят и периодически либо регулярно употребляют алкоголь, меньше дру-

Таблица 1

Особенности сексуального поведения несовершеннолетних различных социальных групп

Характеристика	1-я группа (n=522)	2-я группа (n=479)	3-я группа (n=315)	4-я группа (n=258)
Сексуальный дебют, годы	15,53±1,27	15,18±0,6	14,42±1,29	13,95±1,98
Количество (в %) подростков, у которых первый половой партнер был:				
приблизительно одного возраста	44,44	54,28	66,67	43,02
старше	32,18	20,67	17,46	35,66
моложе	23,37	25,05	15,87	21,32
Количество половых партнеров в течение жизни, абс.	6,48±4,8	9,18±5,06	9,71±7,2	8,04±7,11
Количество половых партнеров за последний год, абс.	2,12±1,24	3,36±1,35	1,4±0,41	1,67±1,4
Количество (в %) подростков, у которых в настоящее время число половых партнеров составляло:				
ни одного	27,38	24,73	62,07	38,98
один	66,67	69,89	34,48	55,93
несколько	5,95	5,38	3,45	5,08
Форма половых контактов, %				
вагинальные	30,65	39,67	38,10	56,98
вагинально-оральные	55,17	47,81	44,44	22,48
все	11,11	8,35	12,70	13,57
гомосексуальные	3,07	4,18	4,76	6,98
Орально-генитальные контакты у девственников, %	19,3	17,62	16,54	15,11

гих употребляют психоактивные вещества (ПАВ) подростки 1-й группы. Около одной трети (33,8%) опрошенных 3-й группы и 41% респондентов 4-й группы имели опыт употребления наркотиков, 10,4 и 16,4% подростков из этих групп регулярно употребляют наркотики.

Значительное число подростков вступают в сексуальные отношения очень быстро после знакомства, не узнав друг друга и не оценив свои чувства и мотивы. Так, 11,8% подростков 1-й группы признались, что иногда вступают в половые связи, о которых жалеют на следующий день. Во 2-й группе таких подростков 16,8%, в 3-й группе — 26,3%. Всегда жалеют о состоявшихся половых связях 0,4% подростков 1-й группы, примерно столько же (0,9 и 0,8%) — во 2-й и 3-й группах. В 4-й группе регулярно переживают по этому поводу 5,4% подростков, что может быть связано с более частым употреблением ПАВ и совершением половых контактов в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.

Анализ мотивации к вступлению в сексуальные отношения показал (рис. 1), что наиболее частыми основными причинами первого полового контакта у подростков 1-й группы были интерес, любопытство (25,9%), стремление не отличаться от друзей, подруг (21%), чувство влюбленности (17,6%). Не смогли назвать причину либо сообщили, что это была случайность 14,4% респондентов. Во 2-й группе доминируют любопытство и подражание реальным либо мнимым «достижениям» сверстников (27,1 и 20,9% соответственно), а также состо-

яние алкогольного или наркотического опьянения (16,5%). В 3-й группе наиболее частой причиной было социальное одобрение и самоутверждение за счет половой жизни (26,4%); на втором месте респонденты называли состояние алкогольного или наркотического опьянения (18,4%), на третьем — интерес и любопытство (17,5%). В группе беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних среди основных причин сексуального дебюта 23,3% опрошенных указали состояние опьянения, 17% — стремление не отличаться от друзей и около 13% — любопытство либо не смогли назвать определенную причину.

Таким образом, от 13 до 23% подростков начинают половую жизнь в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, что, во-первых, негативно сказывается на продолжении сексуальных отношений как с первым партнером, так и в дальнейшем (более 45% респондентов после первого сексуального контакта испытали разочарование и вскоре отказались от продолжения отношений), а во-вторых, повышает риск заражения ИППП: при первом половом контакте использовали средства профилактики ИППП только половина молодых людей в 1-й и 2-й группах (51,5 и 49,7% соответственно) и лишь каждый четвертый подросток в 3-й и 4-й группах (26 и 23,4% соответственно). Половая жизнь подростков, злоупотребляющих ПАВ, практически не связана с любовью и является своеобразной попыткой разрешить свои жизненные проблемы, которые возникали часто еще до обращения к ПАВ.

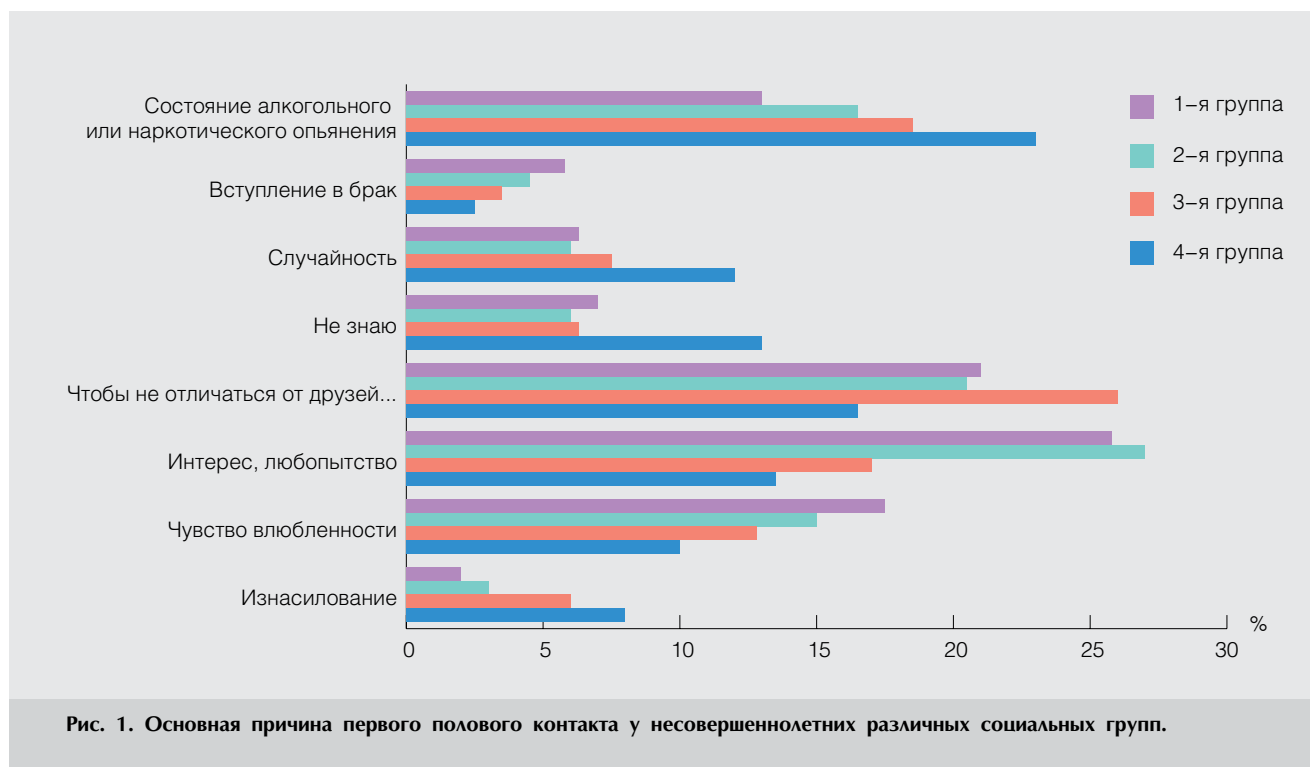


Рис. 1. Основная причина первого полового контакта у несовершеннолетних различных социальных групп.

Согласно полученным данным, 8,14% беспризорных несовершеннолетних и 6% воспитанников детских домов обращались к специалисту по причине сексуального насилия, 64% из них пережили сексуальное насилие в возрасте моложе 12 лет. Среди учащихся высших, средних и среднеспециальных учебных заведений сексуальный дебют в форме изнасилования имел место у 2–3%, из них у 37,6% в возрасте моложе 12 лет. Не все пережившие насилие охарактеризовали свое отношение к первому половому партнеру как неприязненное: около 2% из всех опрошенных после контакта испытывали симпатию к насильнику. Изнасилованные при первом сексуальном контакте указывают, что насильниками были как старшие приятели или незнакомые мужчины, так и ровесники.

Известно, что при наличии двух половых партнеров и более существенно повышается риск заражения ИППП. В табл. 2 представлено распределение основных причин формирования такой ситуации среди несовершеннолетних подростков различных социальных групп. И вновь на первый план выходит алкогольное опьянение (эту причину отмечают более 60% опрошенных, а в группах учащихся среднеспециальных учреждений и беспризорных несовершеннолетних — более 70% подростков) либо прием наркотических веществ в момент половой близости (каждый четвертый–пятый подросток). В 3-й и 4-й группах также доминируют стремление к подражанию сверстникам («так делают все», «не хочу отличаться от других» — 44,4 и 35,7% соответственно), стремление чувствовать себя увереннее (55,6 и 57,1% соответственно).

Хотелось бы подчеркнуть выраженный мотив одиночества, отмеченный у одной трети (33,3%) воспитанников детских домов: отсутствие семьи и близких подростки стараются компенсировать за счет беспорядочных половых связей. Среди учащихся вузов, средних школ и средних специальных учреждений около 30% опрошенных встречались

с несколькими партнерами из любопытства, около 25% — чтобы почувствовать себя увереннее, около 15% респондентов искали наиболее подходящего партнера либо просто не хотели отличаться от своих сверстников.

Примечание. Суммарное количество упомянутых причин в каждой группе может превышать 100%, так как при анкетировании можно было выбрать несколько вариантов ответа.

Наибольшее количество случайных новых знакомых среди половых партнеров характерно для группы беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних (38,4%). Преобладание соучеников среди половых партнеров воспитанников детских домов и приютов объясняется закрытостью группы, ограниченностью социальных контактов этих подростков.

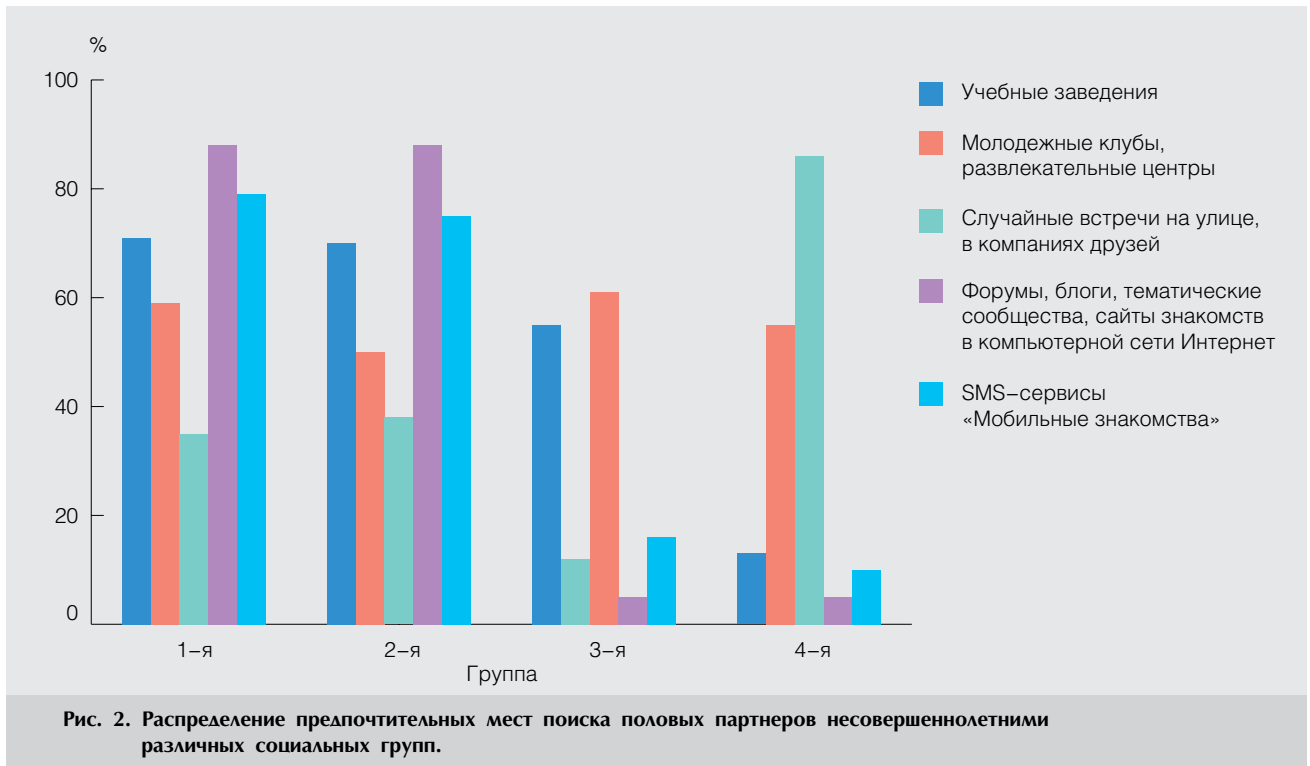
Традиционным местом поиска половых партнеров для большинства опрошенных являются учебные заведения, их отмечают более 70% респондентов 1-й и 2-й групп и 56,9% воспитанников детских домов. Подростки 4-й группы преимущественно встречали своих будущих половых партнеров на улице или в компании друзей (87,4%). В молодежных клубах и развлекательных центрах знакомились более половины опрошенных 1-й, 2-й и 4-й групп (рис. 2).

Обращает на себя внимание и роль компьютерной сети Интернет и сервисов знакомств с помощью мобильных телефонов: в группе школьников и студентов вузов ими активно пользуются для поиска половых партнеров 88,2 и 80% опрошенных соответственно, в группе учащихся средних специальных образовательных учреждений — 88 и 76,5% соответственно (более низкий процент в 3-й и 4-й группах связан с ограниченной доступностью вышеописанных технологий для этих групп). Использование подобных сервисов дает подростку возможность налаживать отношения одновременно с большим количеством потенциальных половых партнеров, существенно расширяет его круг обще-

Таблица 2

Причина наличия более двух половых партнеров у несовершеннолетних различных социальных групп (в %)

Причина	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=28)	3-я группа (n=18)	4-я группа (n=14)
Ищу свою пару	16,67	14,29	5,56	7,14
Алкогольное опьянение в момент половой близости	63,89	71,43	61,11	78,57
Прием наркотических веществ в момент половой близости	16,67	17,86	22,22	28,57
Не могу преодолеть сильного полового влечения	8,33	10,71	0,00	7,14
Меня принуждают к этому	0,00	0,00	11,11	14,29
Интерес, любопытство	27,78	32,14	16,67	21,43
Так делают все, я не хочу отличаться от всех	16,67	14,29	44,44	35,71
Хочу отомстить подруге (другу)	13,89	14,29	27,78	28,57
Чтобы почувствовать себя увереннее	25,00	28,57	55,56	57,14
От одиночества	13,89	10,71	33,33	14,29



ния. Возможность указывать в анкетах и профилях ложную информацию о себе является для подростка весьма привлекательной и провоцирует возникновение случайных половых связей без дальнейшего продолжения. Подавляющее большинство сервисов знакомств содержат в себе дополнительный эротический, а зачастую и порнографический контент и ориентированы именно на инициацию сексуальных отношений.

Вопросы, касающиеся проблем взаимоотношений полов, являются очень важными и актуальными для большинства подростков, но даже несовершеннолетние из социально благополучных групп не всегда имеют возможность рассказать о беспокоящих вопросах и попросить совета у более взрослого и знающего человека. Каждый четвертый подросток 1-й и 2-й групп ни с кем не делится проблемами, связанными с сексуальной активностью, около половины респондентов предпочитают обсуждать такие темы с друзьями. Только небольшая доля опрошенных (13 и 15% соответственно) общаются на личные темы с родителями, хотя нуждаются в подобном доверительном общении гораздо больше подростков (табл. 3). Около половины несовершеннолетних этих групп предпочли бы получать информацию по интересующим их вопросам в сети Интернет.

В 3-й и 4-й группах более одной трети опрошенных (33,5 и 36,7% соответственно) ни с кем не делятся проблемами, связанными с интимной жизнью. Более половины респондентов обсуждают эти вопросы с друзьями. Такие подростки на-

ходятся в ситуации, когда часто им не приходится рассчитывать на совет взрослого человека и нужно принимать решения самостоятельно. Необходимо отметить, что большинство сотрудников детских домов готовы помочь по мере возможности, однако взаимный контакт устанавливается не всегда. Отвечая на вопросы анкеты, большая часть подростков отметили нежелание обсуждать личные проблемы и вопросы пола с воспитателями, врачами и персоналом детского дома, при этом около 60% опрошенных хотели бы иметь возможность получать информацию в компьютерной сети Интернет (21,6% в 3-й группе и 19,8% в 4-й группе), от приходящего специалиста из другого учреждения (20,8 и 18,7% соответственно) или в центре для подростков (20 и 18,4% соответственно). В отличие от подростков, проживающих в семьях, для воспитанников детского дома и беспризорных несовершеннолетних многие вопросы пола, взаимоотношений людей, психологические и бытовые аспекты «нормальной», полноценной жизни остаются неясными, нерешенными.

Таким образом, согласно полученным данным, одним из самых важных факторов риска заражения ИППП является употребление подростками ПАВ, приводящее к необдуманным, случайным сексуальным связям. Особенно распространено подобное поведение среди учащихся среднеспециальных образовательных учреждений и беспризорных несовершеннолетних. Воспитанники детских домов более других нуждаются в социальном одобрении,

Таблица 3

Характеристика проблем получения информации по вопросам сексуальной активности у несовершеннолетних различных социальных групп (в %)

Характеристика	1-я группа (n=612)	2-я группа (n=523)	3-я группа (n=385)	4-я группа (n=278)
Предпочитают делиться проблемами, связанными с интимной жизнью:				
ни с кем	24,35	29,06	33,51	36,69
с друзьями	53,27	48,95	55,06	56,47
с учителем	5,56	4,21	6,75	3,96
с родителями/ воспитателем	12,91	15,11	2,86	2,52
с психологом	3,92	2,68	1,82	0,36
Хотели бы получать информацию по интимным вопросам:				
в семье/от персонала детского дома	28,27	21,22	14,29	14,03
в учебном заведении	6,54	3,82	8,57	5,76
от друзей	15,36	14,72	17,40	15,83
от приходящего специалиста из другого учреждения	5,39	13,96	20,78	18,71
в медицинском учреждении	8,01	4,40	7,01	15,11
в центре для подростков	6,54	6,31	20,00	18,35
в компьютерной сети Интернет	50,82	47,80	21,56	19,78
не нуждаются в подобной информации	7,35	8,99	10,39	10,79
Признают необходимость полового воспитания	85,78	82,98	79,22	82,01

поддержке, формировании уверенности в себе и зачастую пытаются добиться этого за счет демонстрации частых половых связей, наличия нескольких половых партнеров одновременно, что в сочетании с недостаточным уровнем информированности, несмотря на ограниченность в поиске половых партнеров, делает риск заражения ИППП в этой группе весьма высоким. Поскольку эти подростки фактически не имеют семьи, то в данном случае необычайно важен вопрос о наличии взрослого человека, с которым воспитанник детского дома с полным доверием мог бы обсуждать все наиболее важные вопросы, советоваться в сложных для него ситуациях. Выявлено, что большинство подростков не имеют такого взрослого друга. При этом с увеличением возраста проблемы подростков и волнующие их вопросы становятся более интимными, личностными, а благодаря негативному жизненному опыту степень доверия к старшим снижается.

Одним из элементов формирования здорового образа жизни является гигиеническое воспитание вообще и сексуальное воспитание в частности. Отсутствие системы полового воспитания служит одной из причин высокого уровня подростковой беременности и ИППП, распространенности добрых сексуальных отношений в молодежной среде. Вследствие недостаточных знаний молодежи о сексуальности человека и проявлениях чувств молодые люди, особенно подростки, считают, что любовь можно выразить только в сексуальных отношениях, либо представляют сексуальные отношения лишь как удовлетворение сексуальной

потребности. Отмечено, что школьные программы незначительно компенсируют недостаток знаний по вопросам полового воспитания, в то время как, по мнению большинства молодых людей, половое воспитание способствует более ответственному отношению людей противоположного пола друг к другу, в том числе к охране сексуального здоровья. Не зная других сторон человеческих отношений, имея весьма смутное представление о моральных ценностях, подростки будут экстраполировать полученные поведенческие установки на взрослую жизнь. Широкое распространение современных технологий общения, таких как компьютерная сеть Интернет и сервисы знакомств посредством использования мобильных телефонов, существенно расширяют возможности анонимного поиска подростком половых партнеров и в ситуации недостаточного полового воспитания способствуют росту случайных связей, в том числе и сопряженных с риском насилия и заражения ИППП.

Очевидно, что вопрос подготовки подростков к взрослой жизни вообще и к семейной жизни, в частности, в настоящий момент стоит особенно остро. Полученные нами результаты позволили сделать вывод, что ключевым направлением оптимизации репродуктивного поведения современных подростков является повышение сексуальной и репродуктивной культуры всего населения с одновременной целевой работой в группах организованных и неорганизованных подростков. Необходимо приблизить непосредственно к подросткам квалифицированную контрацептивную помощь в виде доступного

консультирования, а также повышения информированности несовершеннолетних о современных методах контрацепции и профилактики ИППП. Наиболее перспективными направлениями деятельности являются выпуск специальной литературы, адаптированной для подросткового возраста, внедрение новых технологий, способствующих оптимизации контрацептивной помощи несовершеннолетним, работа с семьями, воспитывающими подростков, и повышение квалификации медицинских работников по вопросам подростковой контрацепции. Основную ответственность за формирование поведения подростков — воспитанников детских домов, по нашему мнению, должны взять на себя педагоги и медицинский персонал школы и детского дома, в подготовку которых в рамках предметов «Школьная гигиена» или «Валеология» необходимо включить специальные разделы по сексуальному воспитанию, психологическим аспектам и роли че-

ловека в обществе. Актуальны разработка и внедрение в практику комплексных профилактических программ с привлечением педагогов, врачей, психологов, работников социальных служб, СМИ, правоохранительных органов и, конечно, самих подростков.

Литература

1. Кон И.С. Подростковая сексуальность на пороге XXI века. Дубна, 2001.
2. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Коновалова С.Г., Кошкин А.В. Факторы риска, связанные с опасным сексуальным поведением, среди потребителей алкоголя в молодежной среде // Вопр. наркологии. 2004. №1. С. 60–67.
3. Аравийская Е.Р. Анализ информированности подростков о сексуальных отношениях и инфекциях, передаваемых половым путем / Е.Р. Аравийская // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2001. №1. С. 26–29.
4. Алесина И.Л., Бондаренко Т.Ф., Воробцова Е.А., Сивцова И.В. Сексуальное образование подростков. Программа РАПС «Основы планирования семьи и здорового образа жизни» // Планирование семьи. 1996.

Реклама. Не является лекарством. Лицензия № 77-01-12.915.П.000708.01.07 от 15.01.2007 года.

Галадерм®

**Уникальное средство природного происхождения,
ПРЕДОТВРАЩАЮЩЕЕ образование всех видов
патологических рубцов.**

- ▶ Сокращает размер рубца.
- ▶ Уменьшает воспаление, гиперемию и зуд.
- ▶ Сохраняет нормальную пигментацию кожи.

ЗАО «МираксФарма»
 121059, Москва, ул. Брянская, д. 5
 Тел: +7 (495) 721 20 58
www.mirax-pharma.ru
www.galaderm.ru

Телефон горячей линии:

8-800-555-55-82

НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

О.А. ВОРОНОВА, Н.М. ГЕРАСИМОВА

Scientific approaches to studies of the life quality of patients with genital infections

O.A. VORONOVA, N.M. GERASIMOVA

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», Екатеринбург.

FGU Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Federal Agency for High-Technology Medical Aid (Rosmedtekhologii), Yekaterinburg

Проведен сравнительный анализ параметров качества жизни у 190 женщин, обратившихся для обследования на инфекции, передаваемые половым путем.

Показано, что у 90 % больных урогенитальными инфекциями выявлено снижение качества жизни по абсолютному показателю. Использование вопросника «Изменение качества жизни в связи с заболеванием» может быть рекомендовано для оценки качества жизни у больных с урогенитальными заболеваниями.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, параметры качества жизни больных.

Under the conditions of outpatient and policlinic medical consultations, we conducted a comparative assessment of life quality parameters in 190 women who consulted us for sexually transmitted diseases.

It was reliably proved that the life quality is reduced in 90.0% of patients with a genital infectious pathology ($p < 0.05$) by absolute parameters. An analysis of qualitative parameters made it possible to establish a moderate impairment in the quality of life in 23.7% of the women and evident impairment in the quality of life in 22.0% of the patients; the mean total index of the life quality of patients with genital infections having a negative value (-7) was established ($p = 0.025$); the personality profile of patients with genital infections governing the patients' special behavior (putting strict limitations on their sexual activities (90.1%), need to be treated in any way (71.3%), changes in the field of self-realization and in the social status in many patients) was defined.

Conclusion: the method based on the Changes in the Life Quality Caused by the Disease is an optimum technique reflecting changes in the quality of life in patients with venereologic diseases, which can be recommended for dermatovenereology studies.

Key words: genital infections, parameters of patients' quality of life

Заболевания человека влияют не только на его физическое состояние, но и на психологию поведения, эмоциональные реакции, а также изменяют его место и роль в социальной жизни. Чаще всего в поле зрения врача оказываются физикальные, лабораторные и инструментальные данные, характеризующие состояние больного. В жизни человека в связи с болезнью появляются психологические и социальные проблемы, которые требуют пристального внимания врача. Поэтому одним из современных критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи является изучение качества жизни (КЖ) больных [1,2] с учетом многих факторов, в том числе психологических и социальных.

По определению ВОЗ, *качество жизни* — это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, основанная на его субъективном восприятии [3].

Понятие «качество жизни» возникло в 1964 г. В клинической медицине этот термин стал приме-

няться с 1977 г., после его появления в *Index Medicus*. С этого времени интерес к изучению КЖ больных неуклонно растет. Количество только рандомизированных контролируемых исследований за 18-летний период увеличилось в 6 раз во всех медицинских дисциплинах, а шкалы и методик, оценивающих показатели КЖ, в настоящее время насчитывается более шестидесяти [4–7].

Повышенное внимание врачей-исследователей к изучению этой проблемы объясняется формированием в обществе нового современного целостного взгляда на человека как такового, а не на его болезнь в отдельности.

В дерматовенерологии концепция КЖ соответствует принятому в последнее время биопсихосоциальному подходу, согласно которому возникающие у пациента проблемы в связи с развитием как кожных, так и венерических заболеваний являются результатом сложного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов [8–11].

Для оценки КЖ применяют различные индексы, которые включают объективные (природные, соци-

альные) и субъективные (или когнитивные параметры), используемые для анализа степени удовлетворенности пациента жизнью (человеческих потребностей) в условиях болезни.

Углубленное изучение когнитивных параметров (психологических и поведенческих факторов: повышенной стрессовой реактивности, враждебности, особенностей сексуального поведения и т.п.), обнаруживающих связь с возникновением и прогрессированием инфекций половой сферы, представляется необходимым в связи с негативными тенденциями увеличения распространенности инфекционно-воспалительных процессов органов репродуктивной системы человека. Необходимость оценки КЖ у больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), объясняется еще и тем, что инфекции уrogenитального тракта затрагивают такую область жизни человека, которая формирует повышенное внимание пациента к своей болезни, создает ощутимые препятствия в повседневной жизни, приводит к ограничениям в различных аспектах его деятельности. Интерес, появившийся у отечественных дерматовенерологов к изучению КЖ больных с патологией уrogenитального тракта [12], подтверждает актуальность предпринятых нами исследований.

В связи с вышеизложенным в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) проведено сплошное медико-психологическое исследование с целью определения основных составляющих КЖ женщин, больных уrogenитальными инфекциями.

Материал и методы

Отбор пациенток проводили среди лиц, направленных в УрНИИДВиИ гинекологами, урологами и другими специалистами для уточнения диагноза и/или посетивших венеролога самостоятельно. Всем пациенткам проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования, используемые в венерологии.

Качество жизни пациенток изучали при помощи вопросника «Изменение качества жизни в связи с заболеванием», который был разработан В.П. Зайцевым и Т.А. Айвазян в 2003 г. В его основу положено экспертное заключение по программе «Качество жизни», версия 1,5, для Windows XP.

Анкетирование проводили с использованием персонального компьютера Pentium VI во время первичного обращения к врачу венерологу. На момент тестирования заключительный диагноз не был установлен, лечения больные не получали.

Краткие сведения по валидации программы. Данный вопросник был сопоставлен с другими подобными вопросниками по определению КЖ у больных кожными и венерическими болезнями в исследованиях с участием здоровых лиц и больных. Сравнительный анализ результатов исследования с данными объективного наблюдения подтвердил

надежность методики и широкий спектр её возможностей в сфере изучения индивидуально-личностных свойств пациентов.

Тестирование проведено у 190 пациенток, обратившихся в УрНИИДВиИ для обследования на ИППП. Средний возраст женщин составил $28,1 \pm 6,5$ года.

Обработку полученных данных осуществляли при помощи качественного и количественного анализа симптомокомплексов. Для этого оценивали взаимосвязь развития и восприятия больным реальных и возможных негативных модификаций в его жизни, обусловленных возникшим заболеванием, т.е. рассчитывали суммарный показатель КЖ в баллах и показатели по шкалам, отражающим *снижение КЖ*. К таковым относились: ограничение физических усилий; необходимость лечения (т.е. часто обращаться к врачам, принимать лекарства); изменение отношения близких и друзей; ограничение активности на работе, в проведении досуга, общения с окружающими, занятий физической культурой и спортом; изменение активности в повседневной жизни, в питании, в интимной жизни, отказ от курения, понижение дохода и социального статуса.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) добровольное согласие пациенток на участие в исследовании;

2) возраст больных от 18 до 45 лет;

3) потенциальная доступность для катamnестического обследования.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие тяжелого сопутствующего соматического заболевания (сахарный диабет, бронхиальная астма и др.) или острого психического заболевания, эрозивно-язвенных поражений в области гениталий, выраженных нарушений мышления.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных пациенток (94,2 %) были выявлены уrogenитальные инфекции ($p < 0,05$). Среди них наиболее частыми были инфекционные заболевания нижних отделов уrogenитального тракта (67,1 %), такие как бактериальный вагиноз ($24,7 \pm 0,7$ %), вульвовагинальный кандидоз ($23,5 \pm 0,7$ %), аэробный вагинит ($18,9 \pm 0,6$ %), клиническое течение которых по сравнению с другой патологией (ассоциированной с хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами и др.) имеет значительные различия.

Инфекции влагалища чаще сопровождаются выделениями из половых путей, зудом, жжением, диспареунией, в результате чего пациентка постоянно испытывает состояние физического дискомфорта. Все это оказывает значимое влияние на КЖ больной [13].

У 90 % пациенток, принявших участие в исследовании, выявлено снижение КЖ (по абсолютному показателю), и лишь 10% женщин не испытывали никаких изменений.

При изучении показателей, отражающих профиль снижения КЖ в связи с болезнью, были выявлены межгрупповые различия у пациенток с наиболее распространенными генитальными инфекциями (рис. 1).

Наиболее значимо снижение КЖ было выражено у больных инфекциями, ассоциированными с аэробными микроорганизмами (95,6 %) или аэробным вагинитом, у больных вагинитом микотической этиологии (92,9 %) или урогенитальным кандидозом, а также у больных с анаэробным поражением влагалища (91,7 %) или бактериальным вагинозом.

Наличие остроконечных кондилом в области гениталий значимо снижало КЖ у 88,9 % больных. При остальных инфекциях урогенитального тракта,

особенно в случаях с малосимптомным течением, снижение КЖ было выражено менее значительно.

Анализ качественных показателей по степени выраженности признака позволил установить умеренную степень снижения КЖ у 23,7 % больных, выраженную степень снижения КЖ у 22,1 % больных, значительное снижение КЖ у 14,2%, резкое снижение КЖ — у 0,5% женщин.

Таким образом, частота значимого снижения КЖ (от умеренного до резко выраженного) составила 60,5 %. Данные показатели подтверждают тот факт, что у большинства больных после появления субъективных и объективных признаков урогенитальной патологии изменяется КЖ.

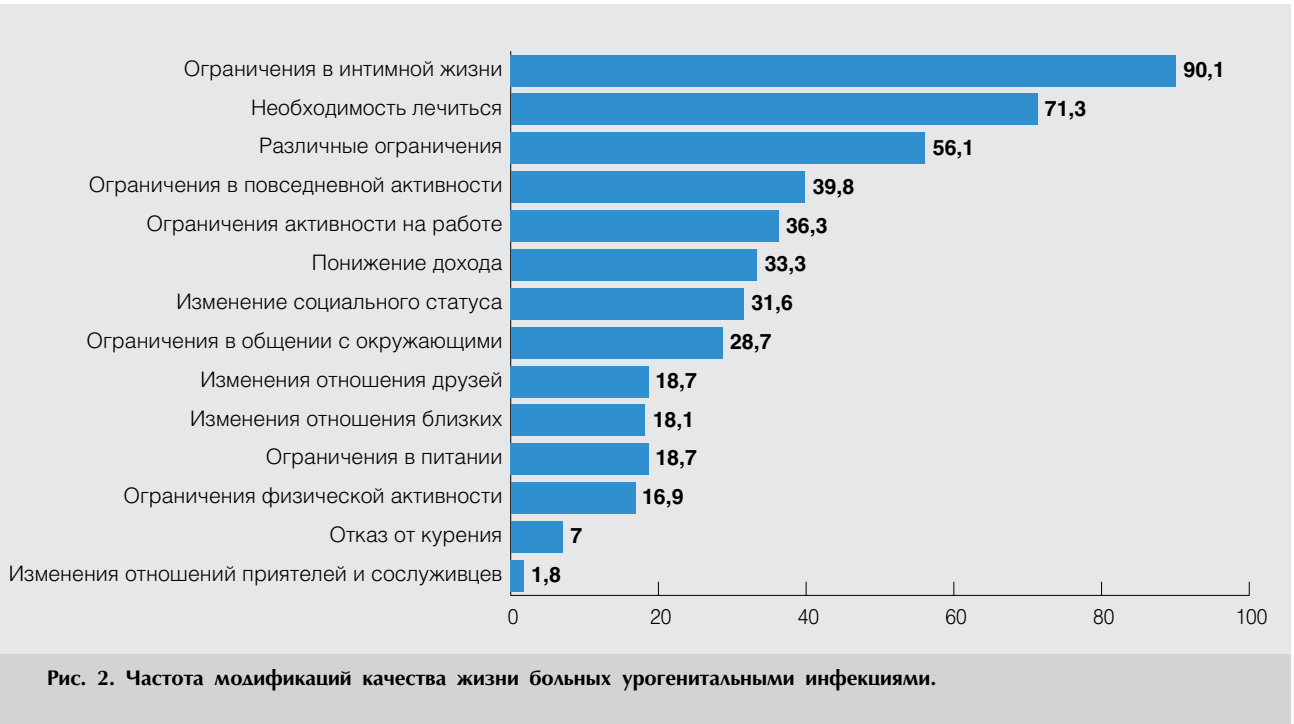
Средний суммарный показатель КЖ больных урогенитальными инфекциями составил $-7 \pm 0,06$,

Суммарный показатель КЖ больных урогенитальными инфекциями

Урогенитальные инфекции, ассоциированные с микроорганизмами	Вариации исследуемого признака ($M \pm s$)
Анаэробные бактерии (<i>Gardnerella vaginalis</i> и др.)	$-7 \pm 0,01$
<i>Candida alb.</i> и др.	$-7 \pm 0,01$
Аэробные бактерии (<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., и др.)	$-7 \pm 0,01$
<i>Trichomonas vaginalis</i>	$-6 \pm 0,01$
<i>Mycoplasma genitalium</i>	$-6 \pm 0,01$
<i>Ureaplasma parvo</i>	$-5 \pm 0,01$
<i>Chlamydia trachomatis</i>	$-3 \pm 0,01$
<i>Human papillomavirus</i>	$-10 \pm 0,01$
Контроль (инфекций не обнаружено)	$-3 \pm 0,01$

Пр и м е ч а н и е. M и s — среднее значение показателя и среднеквадратическое (стандартное) отклонение.





что соответствовало умеренной степени снижения КЖ. Суммарный показатель снижения КЖ при выявленных патологиях урогенитального тракта, ассоциированных с разными микроорганизмами, представлен в таблице. Как видно, самый низкий суммарный показатель ($-10 \pm 0,01$) наблюдался у больных папилломавирусной инфекцией, которая проявлялась в виде остроконечных кондилом. Данная патология значительно изменяла КЖ женщин.

Анализ личностных особенностей поведения больных (рис. 2) показывает, что у 90,1% опрошенных женщин изменение КЖ было сопряжено прежде всего с ограничением или полным отказом от интимной жизни, 71,3% женщин испытывали необходимость в лечении, 56,1% пациенток были вынуждены ограничивать свою активность на работе.

Отмечено особое влияние на КЖ пациенток факторов межличностного взаимодействия, таких как ограничение повседневной активности, ограничение активности на работе.

Воздействие факторов социоэмоциональной поддержки, связанных с ограничениями общения с окружающими, испытывали около 30% пациенток, почти каждая пятая женщина отмечала, что в связи с болезнью изменились отношения с друзьями и близкими.

Значимое влияние на самореализацию личности пациенток оказывали факторы, обусловленные понижением дохода (у 33,3%) и изменением социального статуса (у 32%) в связи с наличием болезни. Более 19% женщин ограничивали себя в питании.

Одним из положительных моментов в изменении КЖ больных урогенитальными инфекциями, с точки зрения врача, был отказ от курения (16,9%).

Полученные данные многоуровневого исследования психосоматического статуса больных позволили выявить значимое снижение параметров КЖ.

В создавшейся ситуации одной из первоочередных задач является формирование мотивации пациента на активное, осознанное восприятие установок врача и внутреннего согласия с ним. Это поможет пациенту перейти на качественно более высокий уровень анализа реальной ситуации, связанной с болезнью, и будет способствовать выработке навыков психологической адаптации в зависимости от своего конкретного состояния.

Выводы

1. У 90% больных урогенитальными инфекциями выявлено снижение КЖ по абсолютному показателю.

2. Анализ качественных показателей позволил установить у 23,7% больных умеренную степень снижения КЖ, у 22% больных — выраженную степень снижения качества жизни.

3. Установлен личностный профиль больных урогенитальными инфекциями, определяющий особое поведение пациента (ограничение интимной жизни, желание лечиться любым способом, не исключая самолечения, наличие проблем при самореализации, социальной адаптации).

Литература

1. Кубанова А.А., Мартынов А.А. Концепция и определение качества жизни больных в дерматовенерологии // Вестн. дерматол. и венерол. 2004. № 4. С. 16–19.
2. Бараненко А. В. Оценка субъективного качества жизни у лиц с зависимостью от алкоголя // Український вісник психоневрології. 2003. Т. 11, вып. 4. С. 85–87.
3. The WHOQOL Group: position paper from the World Health Organization // Soc. Sci. Med. 1995. № 40. P. 1403–1409.
4. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? Wid. Hth. Forum. 1996. Vol. 1. P. 29.
5. Sanders C, Egger M, Donovan J. et al. // BMJ. 1998. Vol. 317. 1191 p.
6. Bullinger M. et al. Translating health study questionnaires and evaluating them: the Quality of life a project approach. International of Quality of life assessment // Clin. Epidemiol. 1998. Vol. 51. P. 913–923.
7. Гаспарян С.А. Медико-социальный мониторинг в управлении здравоохранением // Актовая речь. М. 2005. 35 с.
8. Якушкина Н.Ю. Коррекция психонейроэндокринного статуса и качества жизни больных хронической идиопатической экземой // автореф. канд. мед. наук. Курск, 2006. 22 с.
9. Greaves M.W. Chronic urticaria in childhood. // Allergi. 2000. Vol. 55. P. 309–320.
10. Новиков А.И., Редькин Ю.В., Долгих Т.И. Оппортунистические инфекции: эпидемиологические, иммунологические аспекты и качество жизни // Гинекология. 2004. Vol. 6, № 4.
11. Бешлиев Д. Простатит, которого могло и не быть // Качество жизни. Профилактика. 2000. № 5.
12. Кисина В.И. Современные возможности повышения эффективности терапии и качества жизни пациенток с урогенитальными инфекциями // Клин. дерматол. и венерол. 2007. № 2. С. 101–106.
13. Воронова О.А., Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. и др. Клинико-anamnestические, микроскопические и микробиологические особенности течения заболеваний, обусловленных нарушениями вагинальной экологии // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. 2006. № 1. С. 36–44.

ИТРАЗОЛ® (Итраконазол)

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

- **Максимально широкий спектр действия**
(воздействие на дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы)
- **Возможность проведения терапии без предварительной культуральной диагностики**
- **Хорошая переносимость**



ВЕРТЕКС

ЗАО «Вертекс» Россия, 199026, Санкт-Петербург
В. О., 24-Линия, д. 27А, т./ф.: +7 (812) 329-3042

Горячая линия: 8-800-2000-305

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕСМОСОМ КАК СИСТЕМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Н.В. МАХНЕВА, Л.В. БЕЛЕЦКАЯ

Molecular and biological characteristics of desmosomes as an intercellular connective system

N.V. MAKHNEVA, L.V. BELETSKAYA

Журнал «Вестник дерматологии и венерологии»

Vestnik Dermatologii i Venerologii

В обзоре освещены вопросы организации структур десмосом как системы межклеточных соединений. За последние 15 лет на базе фундаментальных молекулярно-биологических исследований болезней человека и изучения генетически созданных моделей животных стало очевидным, что ключевая роль десмосом – поддержание целостности тканей таких органов, как сердце и кожа, — выходит за пределы их адгезивных свойств. Благодаря так называемым «узлам» пересечения механического и химического сигнальных путей в межклеточных соединениях обеспечивается четкая программа контроля над морфологическим и функциональным состоянием клетки, включая ее подвижность, рост и дифференцировку. Понимание структуры десмосом и их функций имеет важное значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения в создании методов диагностики и лечения болезней, вызванных дефектами десмосомальных компонентов либо воздействием на них.

Ключевые слова: болезни кожи, болезни сердца, десмосомальные компоненты, белки семейства кадгеринов, белки семейства армадилло, белки семейства плакинов.

This review covers issues related to the desmosomal structure organization as an intercellular connective system. For the past 15 years, it has become evident as a result of fundamental molecular and biological studies aimed at human diseases as well as creation of genetic animal models that the key role played by desmosomes (to contribute to the tissue integrity, e.g. such organs as heart and skin) is more than just a form of adhesive interaction. Due to the so-called nodes where mechanic and chemical signals intersect in the intercellular joints, an efficient program for controlling over the morphologic and functional cell condition is provided including such features as cell mobility, growth and differentiation. Understanding the desmosome structure and its functions is important both for fundamental cell studies and practical health care for the development of diagnostics and treatment methods for diseases caused by defects in desmosomal components or by means of the direct or indirect effect of autoimmune bullous dermatoses and tumor growths on them.

Key words: skin diseases, cardiac diseases, desmosomal components, cadherin proteins, armadillo proteins, plakin proteins.

Длительное время предполагали, что десмосомы [от греческих слов *desmo* (граница) и *soma* (тело)] — это только «место связывания» клеток между собой внутри тканей. Идея базировалась на их высокоупорядоченном виде, который был обнаружен при ультраструктурном анализе, и их положении в тканях, испытывающих постоянное механическое воздействие [50]. Прочная и функционально активная связь между клеточными элементами тканей особую роль играет в двух органах: коже и сердце [73]. Десмосомальный аппарат эпителия кожи испытывает сильное механическое воздействие извне, в то время как связующий аппарат клеточных элементов миокарда (вставочные диски) подвергается значительному эндогенному механическому воздействию. Физиологическая общность десмосомального аппарата этих

органов отражается на параллельном развитии патологических симптомов при некоторых заболеваниях, связанных с мутационными событиями.

В дальнейшем молекулярно-биологические исследования многослойного плоского эпителия позволили открыть систему межклеточного соединения, которая присутствует во многих других тканях, обеспечивая функцию клеточного сцепления и взаимодействия [23, 83, 96, 124].

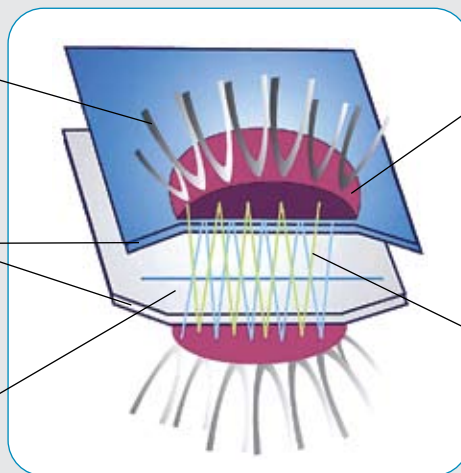
Десмосомальные компоненты и общая организация десмосомы. Морфологическая структура десмосомы. Морфологически десмосома имеет форму диска (рис. 1) диаметром от 100 до 400 нм и толщиной в 70–80 нм [2, 3, 22, 113, 117]. Она представлена двумя симметричными «интрацитоплазматическими» пластинами, относящимися к двум примыкающим клеткам, и десмоглеями (стержнем) [2, 83, 93, 109]. Десмоглея толщиной 30 нм, расположенная между двумя десмосомальными пласти-

Промежуточные филаменты

(10 нм) цитокератинов, виментина или десмина образуют букли, приликая к пластине филаментозными структурами.

Плазматические мембраны

Расширенное межклеточное пространство
(30–40 нм)

**Десмосомальная пластина**

плотная и однородная под электронным микроскопом

Десмоглея (сердцевина)

состоит из филаментозных структур, натянутых между плазматическими мембранами и направленных к медиане

Диаметр варьируется (от 0,1 до 1 мкм) и зависит от типа тканей и стадии клеточной дифференцировки в них.

Рис. 1. Схематическое изображение десмосомы.

нами, является электронно-плотной областью клеточной адгезии, проходящей через межклеточное пространство [24, 73, 76]. Десмосомальная пластина, являющаяся в целом также электронно-плотной областью, толщиной 14–20 нм включает в себя наружную, более плотную и внутреннюю, менее плотную части [3, 24, 38, 76]. Эти части десмосомальных пластин соединены между собой «промежуточными филаментами» (по старой терминологии) или сетью тонких волокон, формирующих цитоскелет клетки [83]. Речь идет о таких белках, как цитокератины в эпителии, десмин в миокарде, виментин в соединительнотканых образованиях [22, 83, 109]. Пучки волокон цитоскелета не пересекают клеточную мембрану, а сосредотачиваются в наружной ее части — зоне сателлита [83, 96, 124], формируя выступы [96, 117, 124].

Морфологические особенности десмосомы эпидермиса. В нормальной коже человека число, структура десмосом изменяются со степенью дифференцировки клеток эпителия [113, 117]. Количество десмосом на поверхности кератиноцита возрастает от базального слоя к зернистому, где достигает своего максимума. В зернистом слое десмосомы занимают третью часть всей поверхности кератиноцитов [113]. В роговом слое десмосомальная пластина исчезает в результате ретракции (сморщивания) клеточной оболочки. Межкорнеоцитарное пространство заполняется плотным межклеточным материалом [113]. Десмосомы здесь называются корнеодесмосомами [93].

Межклеточная субстанция эпидермиса, также как подобные образования других тканей, является

сложной структурой и состоит из многочисленных макромолекулярных соединений.

Биохимический состав десмосомы. В настоящее время известно, что десмосома включает в себя протеины, по крайней мере, трех отдельных семейств: десмосомальные кадгеринины, белки семейств армадилло и плакинов (рис. 2) [50, 73]. Десмосомальные кадгеринины формируют десмоглею. Они относятся к гликозилированным трансмембранным протеинам [38, 83] и представлены десмоглеинами и десмоколлинами [25, 81, 83]. Десмосомальные пластины, которые являются внутрицитоплазматической частью десмосом, формируются негликозилированными протеинами [23, 38, 83, 109] и состоят из протеинов семейств плакинов и армадилло [6, 76].

Все десмосомальные белки находятся во взаимодействии между собой, образуя комплексы. Так, десмосомальные кадгеринины соединяются непосредственно с субкомпонентами членов семейства армадилло, которые включают плакоглобин (известен также как гамма-катенин), p120-связанные протеины, плакофиллин 1–3 и p0071 (известен также как плакофиллин 4) [29, 58, 60]. Плакоглобин, связываясь с цитоплазматическим концом как десмоглеинов, так и десмоколлинов, устанавливает тесную связь с бета-катенином — молекулой сцепления межклеточных соединений [130]. Другие молекулы семейства армадилло — плакофилины — во взаимодействии с различными «партнерами» осуществляют прикрепление волокон цитоскелета к десмосомальным пластинам [76, 85, 86]. А целостность цитокератинов внутри десмо-

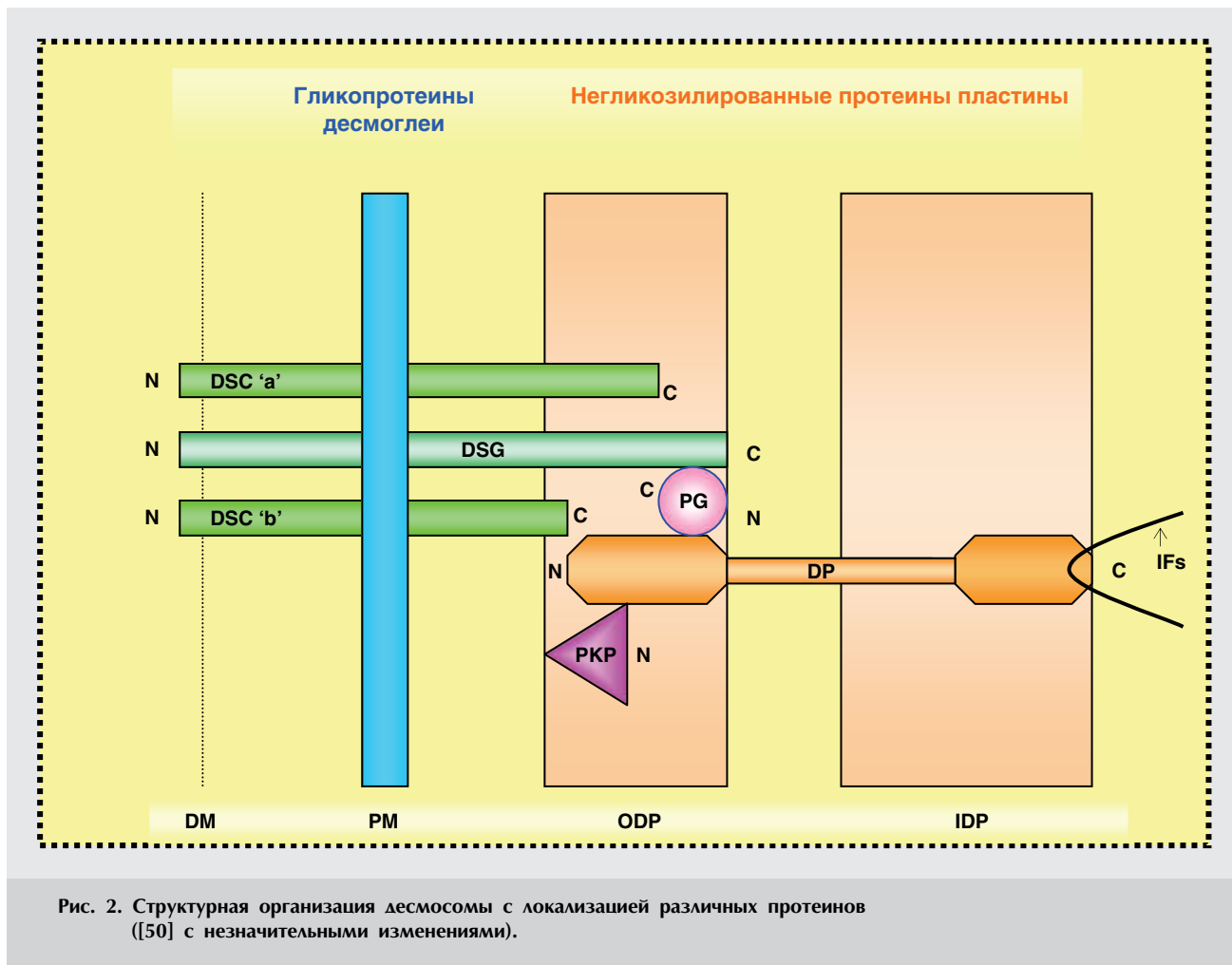


Рис. 2. Структурная организация десмосомы с локализацией различных протеинов ([50] с незначительными изменениями).

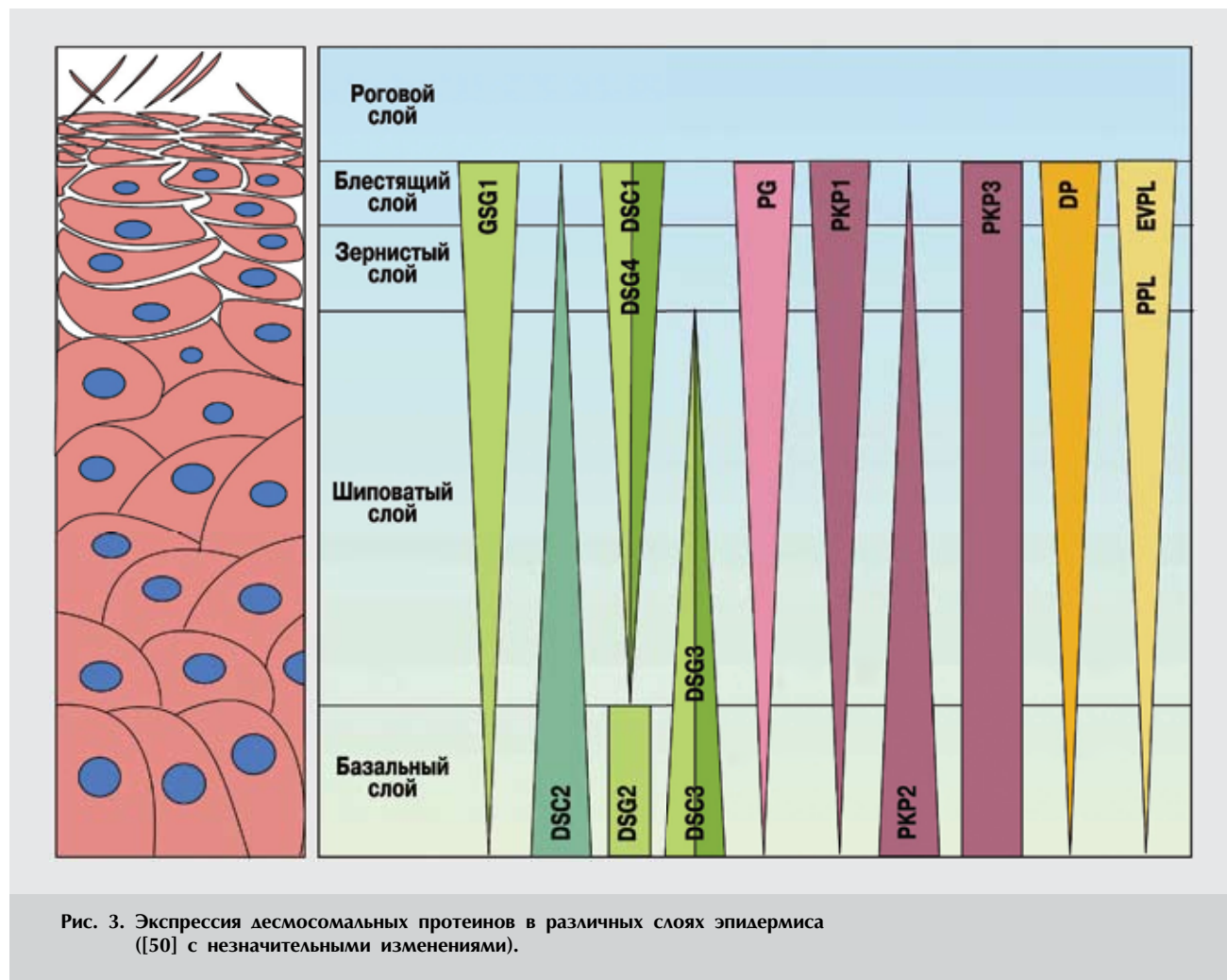
Десмоглея представлена гликозилированными протеинами — кадгеринами, включающими десмоглеины (DSG) и десмоколины 'a' и 'b' изоформ (DSC 'a' и 'b'). Десмосомальная пластина представлена негликозилированными протеинами семейства армидило и плакинов. Протеины семейства армидило включают плакоглобин (PG) и плакофилины (PKP), протеины семейства плакинов — десмоплакин (DP), который связывается с промежуточным филаментом (IFs). Главные десмосомальные протеины ориентированы относительно плазматической мембраны (PM) аминотерминальными (N) и карбокситерминальными (C) концами. В электронной микроскопии десмосома представлена одной экстрацеллюлярной плотной срединной линией (DM), внешней и внутренней плотными пластинами (ODP и IDP соответственно) в цитоплазме примыкающих клеток.

сомальной пластины эпителиальных клеток координируется десмоплакином — членом семейства плакинов [20, 45].

Сеть тонких волокон — основа цитоскелета — прикрепляется к десмосомальной пластине особыми белками, плакинами, которые в свою очередь посредством плакоглобина связываются с трансмембранными протеинами, десмосомальными кадгеринами [4, 20, 45, 52, 71, 74, 117]. Десмосомальные кадгеринины захватывают в виде крючка комплекс «десмосомальные кадгеринины–плакин–кератин» соседней клетки, который создает прочное «крепление» как в самой клетке, так и в созданной трансклеточной сети промежуточных филаментов кератина. Это является решающим фактором для сохранения целостности тканей, в том числе эпидермиса [10, 114]. Эпидермис представляет наглядный пример

«хореографической» экспрессии профилей десмосомальных генов (рис. 3) [73].

Недавно стало известно, что система межклеточных соединений эпителиальных клеток включает в себя места подвижного сцепления и места прочных соединений. Эти структуры ассоциируются с динамичной актин-микрофиламентной сетью [50, 52]. И десмосомы, и места сцепления участвуют в поддержании и сохранении эпителиально-клеточного пласта. Места прочных соединений являются специализированными структурами, которые адаптированы к установлению диффузного барьера между апикальными и базолатеральными мембранными доменами поляризованных клеток. Эпителиальные клетки не только скреплены физически друг с другом, но также химически связаны с помощью межклеточных каналов, которые извест-



Несколько различных десмосомальных кадгеринов, протеинов семейства арматилло и плакина экспрессируются в различных слоях многослойного плоского эпителия. Так, базальные кератиноциты дифференцируются и переходят в шиповатый и зернистый слои. При этом абсолютное число десмосом возрастает от базального до зернистого слоев. Кератиноциты окончательно проникают в роговой слой, который состоит из ануклеарных клеток, содержащих химически перекрестно-связанные десмосомальные комплексы, известные как корнеодесмосомы. DSG — десмоглеин; DSC — десмоколлин; PKP — плакофилин; DP — десмоплакин; EVPL — энвоплакин; PPL — периплакин.

тны как «гар» соединения. Эти «гар» щели позволяют производить прямой обмен ионами и молекулами малых размеров между цитоплазмами соседних клеток, способствуя электрической связи клеток внутри пласта [50, 52].

Десмоглея. Трансмембранные десмосомальные кадгерины как молекулы адгезии и регуляторы морфогенеза

Кадгерины — большая и разнообразная группа молекул клеточной адгезии [1].

Десмоглеины и десмоколлины — два типа десмосомального кадгерина. Эти кальцийзависимые гликозилированные протеины состоят из экстрацеллюлярного аминокислотного терминального участка, трансмембранного домена и внутриклеточного карбоксильного участка [89, 96]. Известны три формы

десмоколлина (1–3) и четыре десмоглеина (1–4) [31, 47]. Они отличаются размерами из-за различия степени гликозилирования и фосфорилирования [1, 89].

Каждый подтип кадгерина кодируется собственным геном. Гены, кодирующие десмоглеины, плотно сгруппированы на хромосоме 18 [25]. Десмоколлины кодируются различными генами, расположенными в хромосомах 9 и 18 [12, 25]. При этом каждый ген десмоколлина может быть представлен двумя изоформами: «а» изоформой с цитоплазматическим доменом, который связан с классическими кадгеринами, и короткой «б» изоформой с многообразными цитоплазматическими аминокислотными последовательностями [36]. Все десмоглеины и «а» изоформы десмоколлинов содержат общую внутриклеточную кадгеринтипичную последовательность, которая обеспечивает связь с плакоглобином

и дополнительное взаимодействие этих протеинов с плакофилинами, p0071 и десмоплакином [21, 47, 114]. Изоформы десмоглеинов также содержат домены кадгеринтипичной последовательности [50]. Однако функция этих доменов остается пока неизвестной. Неизвестна и роль «b» изоформы десмоколлина. Хотя недавно было отмечено взаимодействие этой области с плакофилином 3 [18].

Экспрессия генов, кодирующих различные изоформы десмоглеинов и десмоколлинов, тканеспецифична и зависит от стадии дифференцировки клеток [70, 73]. Каждая десмосома содержит более чем одну изоформу десмосомальных кадгеринов [13]. Так, десмоглеин 2 и десмоколлин 2, широко представленные десмосомальными кадгеринами, присутствуют в простом эпителии, эпидермисе и миокарде. В эпидермисе экспрессия десмоколлина 2 наиболее выражена в недифференцированном и нижних дифференцированных слоях, в то время как десмоглеина 2 — исключительно в базальном слое. Экспрессия десмоколлина 1 и особенно десмоглеина 1 возрастает от базального слоя к супрабазальным слоям. Десмоколлин 3 широко представлен в эпидермисе и однослойном эпителии. Экспрессия десмоглеина 3 ограничена в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса, но широко представлена во всех слоях клеток эпителия слизистой оболочки [8, 13]. Эти различия в экспрессии десмосомальных кадгеринов могут играть роль в тканевом морфогенезе и иметь решающее значение для нормального эпидермального гомеостаза [70, 73]. Например, усиление экспрессии десмоглеина 3 в верхних слоях эпидермиса у трансгенных мышей ведет к клеточной пролиферации [91], а кожа мышей, экспрессирующая десмоглеин 3 под контролем промотора инволюкрина, проявляет признаки, сходные со слизистой оболочкой полости рта [42]. Эти наблюдения позволяют предположить, что десмоглеин 3 является ингибитором конечной стадии дифференцировки кератиноцитов [42]. В противоположность этому исследования с использованием органотипичной модели развития эпидермиса человека продемонстрировали, что десмоглеин 1, наоборот, способствует окончательной дифференцировке кератиноцитов в верхних слоях эпидермиса. Он является необходимым для дифференцировки кератиноцитов [73].

В настоящее время нет сомнений, что кадгерины играют решающую роль в формировании и организации сложных тканей [50]. Любые изменения в нормальной экспрессии десмоглеина и/или десмоколлина влекут за собой нарушения в морфогенезе как у человека, так и у животных. Так, экспериментально на моделях мышей продемонстрировано, что делеция гена, кодирующего десмоглеин 2, приводит к ранней эмбриональной летальности [43], а отсутствие десмоколлина 1 приводит к потере клеточной адгезии в зернистом слое эпидермиса [32], признакам гиперпролиферации, усилению экс-

прессии кератинов K6 и K16 [73] и десмоколлина 3. Экспрессия последнего, вероятно, связана с пролиферацией кератиноцитов и их адгезией, что соответствует локализациям этих кадгеринов в верхних, дифференцированных слоях (десмоколлин 1) и нижних, способных к пролиферации, слоях эпидермиса (десмоколлин 3). Аберрация экспрессии десмоколлина 3 в супрабазальных слоях эпидермиса способствует нарушению дифференцировки кератиноцитов и клеток волосяных фолликулов, сходному с таковым у мышей с усиленной экспрессией бета-катенина [56]. M. Hardman и соавт. установили связь между десмоколлином 3 и бета-катенином, обеспечивающую интеграцию десмосомальных кадгеринов с основными сигнальными путями в программе пролиферации и дифференцировки [73]

У человека, например, мутации гена, кодирующего десмоглеин 1, способствуют развитию ладонно-подошвенных кератодермий, а мутация гена десмоглеина 4 приводит к появлению гипертрихоза. В последнем случае происходит нарушение дифференцировки и пролиферации клеток фолликулярно-волосяного аппарата [69, 105]. Такое разнообразие фенотипов у пациентов, которые имеют мутации в различных членах семейств десмоглеина, обуславливают их различную функциональную роль и участие в программе дифференцировки кератиноцита [73]. Кроме того, участие в программе дифференцировки кератиноцита принимают и другие десмосомальные кадгерины.

Функциональный анализ десмосомальных кадгеринов показал их тесную связь с классическими кадгеринами, такими как E-кадгерины, — кальцийзависимыми молекулами адгезии, которые присутствуют в местах сцепления межклеточных соединений [50, 125]. Кальцийзависимая десмосомкадгериновая функция, вероятно, возникла в самом начале этапа образования системы межклеточных соединений в эпителиальных клетках, которая индуцирует формирование прочных клеточных контактов [50]. Кальций необходим для прочности, сохранения конформации кадгеринов, предохранения от протеолитического действия [50]. Однако он, по видимому, способствует опознанию десмосомальных кадгеринов аутоантителами вульгарной пузырчатки и бактериальным токсином, эксфолиативным токсином-A [7, 55].

Кадгерины участвуют главным образом в межклеточных взаимодействиях, допускающих адгезию экстрацеллюлярными доменами между двумя идентичными молекулами, которые экспрессированы на поверхности двух клеток одного и того же типа [6, 50]. Цитоплазматический домен этих молекул играет важную роль в их связи с протеинами цитоскелета, способствуя сохранению формы клеток [73]. Кроме физического контакта, который обеспечивают кадгерины между двумя клетками, они способствуют передаче сигналов через струк-

туры цитоскелета, контролируя рост и дифференцировку клеток [50]. Так, при добавлении к культуре клеток кератиноцитов человека сыворотки, содержащей антитела к десмоглеину 3 (больных вульгарной пузырчаткой), возникает фосфорилиция десмоглеина 3 (диссоциация от плакоглобина), транзиторное повышение внутриклеточной концентрации кальция и активности С-протеинкиназы [68]. Эти наблюдения подтверждают идею о способности десмосомальных кадгеринов передавать экстраклеточную информацию с последующим внутриклеточным ответом [50].

Десмосомальные кадгерины могут функционировать как сенсорные молекулы, регулирующие клеточное поведение. Это подтверждается различной эпидермальной дифференцировкой и барьерными дефектами, которые являются результатом делеции десмоколлина 1 или выраженной экспрессией десмоглеина 3 и десмоколлина 1 в верхних слоях кожи, где они в норме не экспрессируются [33, 42, 91]. У десмоколлин 3 трансгенных мышей эти морфогенетические изменения коррелируют с изменениями во внутриклеточных сигнальных путях, которые вовлекают бета-катенин (белок места сцепления межклеточных соединений), изменяющий транскрипционную активность в ядрах и регулирующий жизнь клетки в эпидермисе и придатках [100].

Белки десмосомальной пластины

Адгезивные функции десмосомальных кадгеринов обеспечиваются цитоплазматическими сцеплениями, которые присоединяют эти молекулы адгезии к цитоскелету. Способность многих протеинов десмосомальных пластин к транслокации другим субклеточным компонентам поддерживает гипотезу о том, что десмосома является одновременно местом адгезии и сигналов. Сведения о мутации в генах человека, кодирующих протеины десмосомальной пластины, вместе с данными о генетически модулирующей системе мыши раскрывают важную роль протеинов десмосомальной пластины в поддержании десмосомальной адгезии и сигнальной активности [73].

Белки семейства армадилло

Белки этого семейства имеют особенности как структурной, так и сигнальной функции. Они характеризуются наличием центрального домена, который составляет 42–45 аминокислотных последовательностей, вовлеченных в белковые взаимодействия. Семейство армадилло относится к нуклеарным и контактными протеинам и включает в себя плакоглобин и плакофилины [99].

Плакоглобин. Плакоглобин, негликозилированный протеин семейства армадилло, является адаптером (соединительным устройством), связывающим десмосомы с цитоскелетом посред-

ством десмосомальных кадгеринов, десмоплакина, плакофилинов 2–4 [29, 58, 131]. Он локализуется в десмосомальной, цитоплазматической пластине в месте сцепления межклеточных соединений [84]. Центральная область плакоглобина — щелочная и связывается с аминокислотами цитоплазматической области десмосомальных кадгеринов. Комплекс между плакоглобином и десмоглеином 1 формируется совокупностью шести молекул плакоглобина для каждого конца десмоглеина, обеспечивая тем самым с десмоглеином 1 более прочную связь, чем с десмоколлинами [34], где только одна молекула плакоглобина необходима для каждой молекулы десмоколлина [76]. Плакоглобин также связывается с аминотерминальным доменом десмоплакинов [75]. Подобно десмоплакинам и плакофилину 1, плакоглобин связан с волокнами цитоскелета [114]. Связывание десмосомальных кадгеринов с цитоскелетом является одной из важных функций белка [76, 131].

Плакоглобин также необходим для ретракции цитокератинов. Экспериментально продемонстрировано сокращение волокон цитоскелета в культуре кератиноцитов в ответ на добавление сыворотки больных пузырчаткой в результате вовлечения этого белка семейства армадилло во взаимодействие с внутриклеточными сигнальными путями десмосомальных кадгеринов [26, 66].

Мутации гена, кодирующего плакоглобин человека (и мыши), могут быть причиной дефектов в структурах тканей кожи и сердца. Например, приводят к эмбриональной летальности вследствие разрушения связей между клетками миокарда желудочков сердца и слабости функции сердечной мышцы [15, 88, 108]. Модели с плакоглобин-нокаутированными мышцами показали ключевую роль плакоглобина в структурах как эпидермиса, так и сердца. Отсутствие плакоглобина вызывало гибель эмбрионов. А в случаях рождения у мышат обнаруживали серьезные дефекты в эпидермисе и сердце, приводящие к ранней постнатальной летальности [15, 108]. Возможно, формирование десмосом в эмбриональный период у этих мышей связано с нарушением распределения белка бета-катенина, который прочно ассоциируется с межклеточными комплексами [16]. Однако роль этих двух армадилло-протеинов (плакоглобина и бета-катенина), которые, по-видимому, могут взаимно компенсировать свои адгезивные функции, до конца не ясна [50]. Это проявилось различиями в клеточной дифференцировке, когда эти два протеина были значительно экспрессированы в эпидермисе трансгенных мышей. Так, бета-катенин под действием транскрипционной активности способствовал гиперпролиферации и ускоренной дифференцировке клеток эпителия волосяных фолликулов в коже, а плакоглобин — супрессии как пролиферации, так и дифференцировки клеток *in vivo* [28, 48, 50, 94].

Мутации гена, кодирующего плакоглобин, у человека вызывают развитие аутосомно-рецессивной болезни Naxos [88]. Тщательный анализ у пациентов с болезнью Naxos показал, что мутации связаны с усечением С-терминального домена плакоглобина [88]. Клинически это заболевание проявляется кардиомиопатией, ладонно-подошвенной кератодермией и курчавыми волосами [102]. Дефекты функции сердца проявляются вследствие слабости связей между миоцитами, что ведет к их дегенерации и рубцовому замещению. Ладонно-подошвенная кератодермия может быть также следствием слабой клеточной адгезии, хотя кожные проявления при болезни Naxos не столь серьезные по сравнению с таковыми, наблюдаемыми у плакоглобин-нулевых мышей, у которых на коже возникают пузыри вследствие разрушения десмосом и акантолиза (потери клеточной адгезии) [15]. Акантолиз у пациентов с болезнью Naxos не наблюдается, что позволяет предположить о сохранении некоторых функций плакоглобина у этих пациентов. Однако интактные на вид десмосомы с частично нарушенной в них адгезивной функцией плакоглобина не способны поддерживать в нормальном состоянии кожу в местах постоянных физических нагрузок. Результатом этого является гиперкератоз. Известно, что в норме в коже ладоней и подошв, испытывающих постоянную механическую нагрузку, количество десмосом больше, чем на других участках тела [123].

Интересной чертой болезни Naxos является определенный фенотип волос, характеризующийся курчавыми короткими волосами [87]. Возможно, нарушение скорости роста и изменение характера волос связано с тем, что плакоглобин и тесно связанный с ним бета-катенин вовлечены в формирование волос. Ассоциация E-кадгерина с цитоскелетом актина способствует транслокации бета-катенина к ядрам и взаимодействию его с факторами транскрипции — членами семейства T-клеточного фактора [63]. Несмотря на то что плакоглобин не проявляет функции, идентичные бета-катенину в сигнальных путях, он может модифицировать бета-катенин и/или сигнал T-клеточного фактора [95, 129]. Кроме того, выраженная экспрессия плакоглобина, как было продемонстрировано в эпидермисе мыши, подавляет пролиферацию кератиноцитов и сокращает фазу анагена в цикле развития волос, в результате чего и возникает замедление их роста [28].

Итак, плакоглобин имеет как адгезивную, так и сигнальную функции, играя решающую роль в развитии десмосомального аппарата и/или сохранении его стабильности [84].

Плакофилины. Другие белки десмосомальной пластины, которые могут функционировать с наружной стороны десмосомы, являются членами p120-связанного субсемейства белков семейства армадилло-плакофилины. Имеются четыре изоформы плакофилина 1–4 [50]. Они локализуются как в со-

единениях десмосомальной пластины, так и в ядрах эпителиальных клеток [17, 58, 95], участвуют во взаимодействии с филаментами цитокератинов, но располагаются ближе к плазматической мембране, чем к области, где волокна цитоскелета прикрепляются к десмосомальной пластине [98]. Для всех плакофилинов характерна способность укреплять десмоплакин у краев клетки, регулировать стабильность адгезивных комплексов [18, 21, 72, 77] и связывать десмосомальные кадгеринины с филаментами цитоскелета [110].

Двойная внутриклеточная локализация плакофилинов предполагает их вовлечение как в десмосомозависимую адгезию, так и в сигнальные пути [110]. Однако функция плакофилинов в ядрах клеток пока неизвестна [50]. Предполагают, что некоторые кожные проявления у больных, имеющих недостаток плакофилина 1, в норме локализованного в ядре, могут быть вызваны нарушением именно внутриядерной функции данного протеина [111]. Работы других авторов также свидетельствуют о наличии нуклеарных функций плакофилинов [61, 92]. Помимо этого, плакофилины еще могут входить непосредственно в комплекс с известными факторами транскрипции. Например, плакофилин 2, локализуясь в субнуклеарных частицах и взаимодействуя с РНК-полимеразой III, повышает транскрипционную активность лимфоидно-связывающего фактора/T-клеточного фактора [92].

Изучение p120 показало, что этот протеин, ассоциированный с местами сцепления межклеточного соединения, может регулировать транспортировку, стабилизацию, способность к группировке и рециркуляцию классических кадгеринин на поверхности клетки [30, 39, 128]. Аналогично, реинтродукция в кератиноцитах плакофилина 1, выделенного у человека с нулевой мутацией в гене, кодирующем плакофилин 1, усиливается экспрессией десмосомального протеина [115]. Эти наблюдения указывают на высокую степень функционального сходства между белком p120 и плакофилинами [50]. Сходство между p120 и плакофилинами выражается и в неадгезивных функциях [50]. Так, p120 и плакофилин 2 могут изменять актин цитоскелета и вследствие этого — форму клеток [50]. Кроме того, p120 взаимодействует с транскрипционным репрессором, который известен как Kaiso [41]. Он также ассоциируется с бета-катенином и может, таким образом, влиять на бета-катениновую сигнализацию и/или систему межклеточного соединения [29].

Плакофилин 1 является основным цитокератинсвязывающим протеином, первоначально описанным как «волокно шести протеинов» [62]. *In vitro* он связывается с десмоплакинами и десмоколлинном 1, в меньшей степени с десмоглеином 1, а также непосредственно с цитокератинами, причем более прочно, чем плакоглобин [114]. По мере дифференцировки эпидермальных клеток плакофилин

1 присоединяется как дополнительное молекулярное «укрепление» к десмосомальной пластине и усиливает место прикрепления волокон цитоскелета. Это частично объясняет увеличение численности и стабильности десмосом в супрабазальных клетках [114]. Так, в эпидермисе плакофилин 1 интенсивно экспрессируется в шиповатом слое, слабо — в базальном слое. В роговом слое он отсутствует [95]. Среди основных функций плакофилина 1 отмечают его вовлечение в регуляцию клеточной формы в связи с организацией цитоскелета актина [59].

Некоторые мутации в гене, кодирующем плакофилин 1, сопровождаются перераспределением десмоплакина из плазматической мембраны в цитоплазму [85]. В этих случаях в большинстве кератиноцитов волокна цитоскелета собраны в перинуклеарной части, а не прикреплены к десмосомам по периферии клетки [73], что ведет к ослаблению ассоциации цитокератина с плазматической мембраной кератиноцитов. Эти исследования наводят на мысль о том, что плакофилин 1 необходим для прикрепления волокон цитоскелета к десмосомам, возможно через десмоплакин [73]. Ранее исследования *in vitro* показали, что плакофилин 1 тесно связан с десмоплакином и прочно прикрепляет его к местам клеточного контакта [57, 77, 122]. В дальнейшем было показано вовлечение плакофилина 1 и в процесс стабилизации десмосом, и в процесс миграции кератиноцитов [115, 116].

Мутации гена, сопровождающиеся полным прекращением синтеза плакофилина 1, клинически проявляются аутосомно-рецессивной эктодермальной дисплазией и синдромом «кожной хрупкости» [85, 86]. Кожа пациентов, имеющих недостаток плакофилина 1, не может противостоять даже малым травмам [73]. Кроме того, отмечаются нарушение потоотделения, дистрофия ногтевых пластин и наличие редких волос [73]. Все эти дефекты демонстрируют вовлечение плакофилина 1 в морфогенез эпидермиса и его придатков [73].

Следует отметить, что если мутации плакофилина 1 у человека манифестируют в коже, то мутации плакофилина 2 — в сердце, вызывая аритмогенную правовентрикулярную кардиомиопатию [49]. Такая кардиомиопатия, по всей вероятности, вызвана ослаблением механической связи между кардиомиоцитами. Известно, что в большинстве случаев мутации возникают в той части гена, которая связана с синтезом С-терминального домена этого протеина, в редких случаях — на всем протяжении гена [73]. Отсутствие или недостаток плакофилина 2 в кардиомиоцитах вызывает отрыв волокон цитоскелета от мембраны [73]. Экспериментально на моделях животных продемонстрировано, что делеция гена, кодирующего плакофилин 2, у мышей проявляется эмбриональной летальностью в середине беременности. Гибель эмбрионов происходит вследствие дефектов в морфогенезе сердца и явной

механической несостоятельности миокарда [54]. Эти наблюдения еще раз подтверждают роль плакофилина 2 в организации десмосомального аппарата и в поддержке тканевой целостности, в том числе сердечной мышцы [73].

Белок p0071 (плакофилин 4) более тесно связан с протеином p120, чем другие плакофилины. Он локализуется как в местах сцепления соединений, так и в десмосомах [60]. Например, в эндотелиальных клетках p0071 может перемещать p120 из комплекса, который содержит васкулярно-эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин), и связывать десмоплакин [50]. Это указывает на то, что данный белок играет уникальную роль в их регуляции [27]. Кроме того, белок p0071, содержащий в своем составе уникальный постсинаптический плотный белок 95 кД, может взаимодействовать с протеинами эрбином и папином [40, 65] и тем самым способствовать организации и стабильности вновь образованных соединений [50].

Белки семейства плакинов

Отношения цитокератинов с мембранными комплексами регулируются семейством родственных протеинов, которые известны как плакины [80]. Члены этого геносемейства сходны с шот-протеином дрозофилы меланогастер, который содержит актин- и микротубулярно-связанные домены и играет основную роль в развитии разнообразных морфогенетических процессов у дрозофилы [53, 101]. Неспособность данного белка у шот-мутантов к взаимодействию с этими двумя цитоскелетными компонентами в клеточных соединениях приводит к эмбриональной летальности [78, 119].

Семейство плакинов включает десмоплакин, плектин, энвоплакин и периплакин [32, 51].

В общей структуре они играют важную роль и состоят из трех областей: amino-терминальный глобулярный домен, регулирующий ассоциацию этих протеинов с десмосомальной пластиной, центральный домен в виде «спирального стержня», который является связующим звеном гомодимеризации, и карбокситерминальный глобулярный домен, играющий роль в прикреплении цитокератинов к десмосоме [106].

Плакины вовлечены в процесс прикрепления цитокератинов к плазматической мембране и ороговевающей оболочке, т. е. к слою трансглутаминаз-перекрестно-связывающихся протеинов, которые собраны под плазматической мембраной кератиноцитов в терминальной стадии дифференцировки эпидермиса [112], способствуя целостности структуры кератиноцитов [106].

Хотя все члены семейства плакинов связаны с цитокератинами и локализованы в десмосомах, генетические исследования показали, что только десмоплакин необходим для этих межклеточных соединений. Плектин присутствует как в десмосомах,

так и в полудесмосомах, которые связывают эпителиальные клетки с базальной мембраной. Генетические дефекты плектина у мышей или людей не влияют на межклеточную адгезию [9, 103]. Делеция энвоплакина также оказывает незначительное влияние на клеточное соединение в эпидермисе [82]. В противоположность этому аутосомно-доминантные мутации в гене, кодирующем десмоплакин, могут проявляться у больных ладонно-подошвенной кератодермией. Рецессивная мутация может быть связана с ладонно-подошвенной кератодермией, кардиомиопатией и наличием курчавых волос [11, 97]. Делеция гена десмоплакина у мышей вызывает гибель клеток в эмбриональных тканях [45]. Кроме того, отмечены дефекты, связанные с нарушением клеточной адгезии в сердце, мозге и коже. Не исключено, что эмбрионы погибают вследствие нарушений в сосудах микроциркуляторной системы [46].

Десмоплакины. Десмосомальный кадгерин-плакоглобиновый комплекс связывается с сетью тонких волокон цитоскелета с помощью десмоплакинов, членов семейства плакинов-«цитолинкеров» [79, 80]. Десмоплакины наиболее богато представлены в десмосомальной пластине, где они локализуются глубоко внутри пластины [25, 51, 117]. Аминотерминальный домен десмоплакина связывается с внешней плотной пластиной (см. выше), где локализуются плакоглобин и плакофилин, а карбокситерминальный домен прикрепляется к зоне волокон цитоскелета [50, 98, 130].

Имеются два варианта десмоплакинов: 1 и 2. Их структура и аминокислотная последовательность установлены. Десмоплакин 2 имеет короткий домен в виде «стержня» [51, 121]. У человека десмоплакины 1 и 2 кодируются одним и тем же геном, локализованным в коротком плече хромосомы 6, и экспрессируются во всех тканях, имеющих десмосомы [25]. Исключение составляют миокардиальные клетки, где десмоплакин 2 отсутствует [25].

Десмоплакины играют основную роль в прикреплении цитокератинов к десмосоме и плазматической мембране [20, 51, 114]. В десмосомальной пластине десмоплакины, связываясь с плакоглобином, плакофиллинами и плектином, приводят к образованию димеров или к более высокоорганизованному комплексу [75, 98, 114]. Кроме того, аминокислотный конец десмоплакина ассоциируется непосредственно или через молекулы плакоглобина и плакофилинов с цитоплазматическими концами десмосомальных кадгеринов — десмоглеином 1 и десмоколлинном 1 [21, 75, 80, 114]. Так, продемонстрировано, что при введении в десмоплакин-дефицитную конструкцию кератиноцитов, которая содержит полный аминокислотный домен, но недостаточно подвижна, волокнисто-связанный домен цитоскелета происходит не только восстановление комплекса клеточной адгезии, но и связывание некоторых волокон цитоскелета с плазма-

тической мембраной [120]. Возможно, это связано со способностью данного субдомена десмоплакина взаимодействовать с другими цитоскелетассоциированными протеинами, включая плакофилины [114]. Недавно у пациентов с заболеваниями сердца идентифицирована мутация в десмоплакин-гене, способная изменять место фосфорилирования, вовлекаемая связанный плакоглобин [104]. По-видимому, такие дефекты белковых взаимодействий могут вызывать заболевания у человека [50].

Результаты исследования десмоплакиннулевых мышей указывают не только на участие десмоплакина в морфогенезе тканей таких органов, как кожа, нейроэпителий, сердце и кровеносные сосуды [46, 120], но и, в случае нарушения синтеза, — на возникновение многочисленных серьезных изменений фенотипа, количество которых превышает таковое у животных с недостатком цитокератина в десмоплакине является решающим фактором эндотелиальной организации в ходе ангиогенеза [73]. Эти находки свидетельствуют о том, что десмоплакин играет важную роль в клеточной адгезии и тканевой организации [73].

У человека мутации в гене, кодирующем десмоплакин, вызывают множество заболеваний различной степени тяжести [32]. Так, недостаточность десмоплакина ведет к развитию ладонно-подошвенной кератодермии [11, 126]. Большинство кератодермий в сочетании со слабой прочностью кожи и короткими курчавыми волосами являются результатом сложных гетерозиготных мутаций [127]. Описан случай летального исхода акантолитического буллезного эпидермолиза при подобных мутациях [67]. У десятидневного новорожденного наблюдали отслойку эпидермиса с развитием обширных эрозивных поверхностей кожи, тотальную алопецию, отсутствие ногтей и наличие неонатального зуба. Такое тяжелое патологическое состояние возникло в результате сложных мутаций в виде усечения C-терминального домена десмоплакина. При электронно-микроскопическом исследовании биоптата кожи ребенка на фоне относительно нормального формирования десмосом выявлены цитокератины, втянутые от цитоплазматической мембраны по направлению к ядрам. Если N-терминальный и центральный альфа-спиральный стержневой домены десмоплакина были сохранены для десмосомальной морфологии, то несостоятельность прикрепления волокон цитоскелета в данном случае явилась решающим фактором в проявлении тяжелых последствий, несовместимых с жизнью [73].

Мутации гена десмоплакина могут приводить также к заболеваниям, сходным с болезнями, вызванными мутациями плакоглобина или десмоглеина 1 [73]. Например, синдром Carvajal — ауторецессивное заболевание, характеризующееся дилатационной кардиомиопатией, кератодермией и на-

личием густых коротких курчавых волос [97]. В этом случае сложные гетерозиготные мутации происходят вследствие отсутствия С-терминального домена десмоплакина. Клинически это заболевание сходно с болезнью *Naxos*, которая возникает вследствие мутации плакоглобина [88, 102].

Примечательно, что некоторые мутации десмоплакина приводят к поражению только сердца, другие — только кожи, третьи — обоих органов. К манифестациям со стороны сердца приводят мутации или N-терминального или С-терминального доменов десмоплакина [73]. С-терминальные мутации вызывают дефекты сердца и кожи [5] или только кожи [126]. Возможно, это связано с тем, что различные области С-терминального домена десмоплакина проявляют аффинную связь со многими промежуточными филаментами [35, 44, 90]. В дальнейшем, чтобы понять, что лежит в основе этих сложных вариаций клинических проявлений болезней, вызванных мутациями, которые изменяют взаимодействия между десмоплакином и волокнами цитоскелета, безусловно, необходимы дополнительные исследования на молекулярно-биологическом уровне.

Плектин. Плектин — протеин десмосомальной пластины, где он локализуется более глубоко, чем десмоплакины, и связывается с различными типами цитоскелетных компонентов, включая сеть тонких волокон. Он также присутствует в полудесмосомальной пластине [128]. Его общая структурная организация имеет сходство со структурой десмоплакина [128].

Плектин связывается с десмоплакинами при взаимодействии волокон цитоскелета с десмосомами [76]. Несмотря на то что белок играет вспомогательную роль по сравнению с десмоплакинами, он необходим для поддержания структурной целостности эпидермиса [9].

Энвоплакин и периплакин. Энвоплакин и периплакин совместно локализируются с десмоплакинами во внутренней области пластины десмосомы. Они являются компонентами ороговевшей оболочки [106, 112] и имеют свойство собирать гетеродимеры или гомодимеры в высокоорганизованные комплексы [107].

Энвоплакин и периплакин крепят десмосомы и волокна цитоскелета к ороговевшей оболочке, возможно вместе с десмоплакинами [107]. Тем не менее способность энвоплакина и периплакина к непосредственному связыванию с волокнами цитоскелета и посредничеству в цитоскелет-мембранном взаимодействии остается пока предметом исследования [76].

Заключение

Десмосома — сложноорганизованная структура межклеточных соединений, способная совместно с другими адгезивными комплексами поддерживать нормальную тканевую архитектуру тканей орга-

нов в кооперации с другими многочисленными молекулярными и структурными элементами.

За последние 15 лет на базе фундаментальных молекулярно-биологических исследований болезней человека и изучения генетически созданных моделей животных стало очевидным, что ключевая роль десмосомы — поддержание целостности тканей, в частности, таких органов, как сердце и кожа, — выходит за пределы ее адгезивных свойств. Внимание исследователей сфокусировано на межклеточных соединениях как на «узлах» пересечения механического и химического сигнальных путей [118]. Благодаря таким межклеточным соединениям обеспечивается четкая программа контроля морфологического и функционального состояния клетки, включая ее подвижность, рост и дифференцировку.

Понимание структуры десмосомы и ее функций имеет важное значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения, в частности, для создания методов диагностики и лечения болезней, вызванных дефектами в десмосомальных компонентах. Так, идентификация мутаций в многочисленных генах десмосомальных соединений, численность которых из года в год растет, указывает не только на причины дефектов таких органов, как кожа с ее придатками и сердце человека, но и на наличие конкретных механизмов специфических функций молекулярных компонентов внутри самих адгезивных комплексов. Так, десмосомальные кадгеринины функционируют не только как молекулы адгезии на поверхности клеток, но и обеспечивают молекулярные механизмы развития тканей (морфогенез) и поддержания их в зрелом состоянии (дифференцировка клеток). Некоторые протеины семейства армадилло могут играть ключевую роль в становлении структуры десмосомальных кадгерининов и взаимодействовать с сигнальными путями в цитоплазме и ядрах клетки. Особенность протеинов этого семейства заключается в том, что они способствуют развитию клеток разных фенотипов. Они могут влиять на функцию других членов семейства плакофилинов в сердце, коже и других органах [73]. Выявлено, что плакофилины играют роль посредника в ассоциации десмоплакинов с десмосомами в эпидермисе и мышце сердца. Десмоплакины при присоединении волокон цитоскелета к десмосомальным кадгеринам обеспечивают целостность сети волокон цитоскелета соседних клеток [76]. Такая прочная связь десмоплакинов с цитоскелетом важна для поддержания механической целостности ткани и сохранения ее архитектоники [76, 114]. Десмоплакин, представленный во всех десмосомоносодержащих тканях, а также в эндотелиальных клетках сосудов, не только связывает различные подтипы волокон цитоскелета с поверхностью клетки [19], но и играет решающую роль в развитии микроциркуляторного сосудистого русла, соединяясь с вименти-

ном соединительнотканых элементов [46]. Во вставочных дисках миокардиальных волокон десмоплакин, соединяясь с десмином и вовлекая в процесс плакоглобин, способствует нормальному развитию сердечной мышцы [15]. Десмоплакины способствуют сборке и стабилизации десмосомы [51, 114]. Так, аминотерминально-мутированный протеин, локализованный в кадгеринсодержащем комплексе на поверхности клетки и не способный к соединению с сетью волокон цитоскелета в пластине, приводит к нарушению сборки десмосом и развитию патологических состояний. Спектр их клинических проявлений широк. Это и кератодермии, и пузыри, и дистрофия ногтевых пластин, и «шерстистые» волосы, а в некоторых случаях и кардиомиопатия. Молекулярные изменения десмоплакинов могут возникать и при других состояниях, таких как аутоиммунные буллезные дерматозы, эпителиальные опухоли и патология со стороны сосудистой системы [20, 64].

В настоящее время стало очевидным, что функция всех мембранных комплексов выходит за пределы межклеточной «липучки». Так, десмосомы как межклеточное соединение, являясь основой для сохранения тканевой целостности, выполняя прочные экстрацеллюлярные связи, кодируют программы, которые управляют тканевым морфогенезом, регулируют тканевую гомеостаз и отвечают на внешние сигналы. Установление значения взаимодействия механического (адгезивного) и физико-химического механизмов, управляющих десмосомозависимыми функциями, может способствовать не только пониманию того, почему десмосомы изменяются в своем молекулярном составе в зависимости от типа клеток и в ходе тканевой дифференцировки [50, 52], но и установлению характера тонких нарушений этих механизмов при многих дерматологических, кардиологических и других видов заболеваний, включая аутоиммунные процессы и опухоли.

Литература

- Иванов Д.Б., Филиппова М.П., Ткачук В.А. Структура и функции классических кадгеринов//Биохимия. 2001. Т. 66, №10. С. 1450–1464.
- Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медицинская литература, 2006. 734 с.
- Хэм А, Кормак Д. Гистология (пер. с англ.), М.: Мир, 1983. Ч. III. С. 5–23.
- Adams C.L., Nelson W.J. The cytomechanics of cadherin-mediated cell-cell adhesion//Curr.Opin.Cell Biol., 1998. Vol. 10: P. 572–577.
- Alcalai R., Metzger S., Rosenheck S., Meiner V., Chajek-Shaul T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair//J.Am.Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. P. 319–327.
- Amagai M. Adhesion molecules.I: Keratinocyte-Keratinocyte interaction. Cadherin and pemphigus//J.Invest.Dermatol. 1995. Vol. 104. P. 146–152.
- Amagai M., Ishii K., Hashimoto T., Gamous S., Shimizu N., Nishikawa T. Conformational epitopes of pemphigus antigens (Dsg1 and Dsg3) are calcium dependent and glycosylation independent//J.Invest.Dermatol. 1995. Vol. 105. P. 243–247.
- Amagai M., Koch P.J., Nishikawa T., Stanley J.R. Pemphigus vulgaris antigen (Desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients//J.Invest.Dermatol. 1996. Vol. 106. P. 351–355.
- Andra K., Lassmann H., Bittner R., Shomy S., Fassler R., Propst F., Wiche G. Targeted inactivation of plectin reveals essential function in maintaining the integrity of skin, muscle and heart cytoarchitecture//Genes.Dev. 1997. Vol. 11. P. 3143–3156.
- Anhalt G.J. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus//J.Am.Acad.Dermatol. 1999. Vol. 40. P. 763–766.
- Armstrong D.K.B., McKenna, K.E., Purkis P., Green K.J., Eady R.A.J., Leigh I.M., Hughes A.E. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma//Hum. Mol.Genet. 1999. Vol. 8. P. 143–148.
- Arnemann J., Spurr N.K., Buxton R.S. The human gene (DSG3) coding for the pemphigus vulgaris antigen is, like the genes coding for the other two known desmogleins, assigned to chromosome 18//Hum.Genet. 1992. Vol. 89. P. 347–350.
- Arnemann J., Sullivan K.H., Magee A.I., King I.A., Buxton R.S. Stratification-related expression of isoforms of the desmosomal cadherins in human epidermis//J.Cell Sci. 1993. Vol. 104. P. 741–750.
- Baribault H., Price J., Miyai K., Oshima R.G. Mid-gestational lethality in mice lacking keratin 8//Genes.Dev. 1993. Vol. 7. P. 1191–1202.
- Bierkamp C., McLaughlin K.J., Schwarz H., Humber O., Kemler R. Embryonic heart and skin defects in mice lacking plakoglobin//Dev.Biol. 1996. Vol. 180. P. 780–785.
- Bierkamp C., Schwarz H., Huber O., Kemler R. Desmosomal localization of beta-catenin in the skin of plakoglobin null-mutant mice//Development. 1999. Vol. 126. P. 371–381.
- Bonne S., van Hengel J., Nollet F., Kools P., Van Roy F. Plakophilin-3, a novel armadillo-like protein present in nuclei and desmosomes of epithelium cells//J.Cell Sci. 1999. Vol. 112. P. 2265–2276.
- Bonne S. Defining desmosomal plakophilin-3 interaction//J.Cell Biol. 2003. Vol. 161. P. 403–416.
- Borrmann C.M., Mertens C., Schmidt A., Langbein L., Kuhn C., Franke W.W. Molecular diversity of plaques of epithelial-adhering junctions//Ann.NY Acad.Sci. 2000. Vol. 915. P. 144–150.
- Bornslaeger E.A., Corcoran C.M., Stappenbeck T.S., Green K.J. Breaking the connection: displacement of the desmosomal plaque protein desmoplakin from cell-cell interfaces disrupts anchorage of intermediate filament bundles and alters intercellular junction assembly//J.Cell Biol. 1996. Vol. 134. P. 985–1001.
- Bornslaeger E.A., Godsel L.M., Corcoran C.M., Park J.K., Hatzfeld M., Kowalczyk A.P., Green K.J. Plakophilin 1 interferes with plakoglobin binding to desmolakin, yet together with plakoglobin promotes clustering of desmosomal plaque complexes at cell-cell borders//J.Cell Sci. 2001. Vol. 114. P. 727–738.
- Burge S.M., Garrod D.R. An immunohistological study of desmosomes in Darier's disease and Hailey-Hailey disease//Br.J.Dermatol. 1991. Vol. 124. P. 242–251.
- Burge S. Cohesion in the epidermis//Br.J.Dermatol. 1994. Vol. 131, № 2. P. 153–159.
- Burdett I.D. Aspects of the structure and assembly of desmosomes//Micron. 1998. Vol. 29. P. 309–328.
- Buxton R.S., Magee A.I. Structure and interactions of desmosomal and other cadherins//Semin.Cell Biol. 1992. Vol. 3. P. 157–167.
- Caldelari R., de Bruin A., Baumann D., Suter M.M., Bierkamp C., Balmer V., Muller E. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris//J.Cell Biol. 2001. Vol. 153. P. 823–834.
- Calkins C.C., Hoepner B.L., Law C.M., Novak M.R., Setzer S.V., Hatzfeld M., Kowalczyk A.P. The Armadillo family protein p0071 is a VE-cadherin and desmoplakin-binding protein//J.Biol.Chem. 2003. Vol. 278. P. 1774–1783.
- Charpentier E., Lavker R.M., Acquista E., Cowin P. Plakoglobin suppresses epithelial proliferation and hair growth in vivo//J.Cell Biol. 2000. Vol. 149. P. 503–520.
- Chen X., Bonne S., Hatzfeld M., van Roy F., Green K.J. Protein binding and functional characterization of plakophilin 2. Evidence for its diverse roles in desmosomes and beta-catenin signaling//J.Biol.Chem. 2002. Vol. 277. P. 10512–10522.

30. Chen X., Kojima S., Boris G.G., Green K.J. p120 catenin associates with kinesin and facilitates the transport of cadherin-catenin complexes to intercellular junctions//*J.Cell Biol.* 2003. Vol. 163. P. 547–557.
31. Cheng X., Koch P.J. In vivo function of desmosomes//*J.Dermatol.* 2004. Vol. 31. P. 171–187.
32. Cheong J.E., Wessagowit V., McGrath J.A. Molecular abnormalities of the desmosomal protein desmoplakin in human disease//*Clin.Exp.Dermatol.* 2005. Vol. 30. P. 261–266.
33. Chidgey M., Brakebusch C., Gustafsson E., Cruchley A., Hail C., Kirk S., Merritt A., North A., Tselepis C., Hewitt J. Mice lacking desmocollin 1 show epidermal fragility accompanied by barrier defects and abnormal differentiation//*J.Cell Biol.* 2001. Vol. 155. P. 821–832.
34. Chitaev N.A., Leube R.E., Troianowsky R.B., Eshkind L.G., Franke W.W., Troianowsky S.M. The binding of plakoglobin to desmosomal cadherins: patterns of binding sites and topogenic potential//*Cell Biol.* 1996. Vol. 133. P. 359–369.
35. Choi H., Park-Snyder S., Pascoe L.T., Green K.J., Weis W.I. Structures of two intermediate filament-binding fragments of desmoplakin reveal a unique repeat motif structure//*Nat.Struct.Biol.* 2002. Vol. 9. P. 612–620.
36. Collins J.E., Legan P.K., Kenny T.P., MacGravie J., Holton J.L. Cloning and sequence analysis of desmosomal glycoproteins 2 and 3 (desmocollins): cadherin-like desmosomal adhesion molecules with heterogeneous cytoplasmic domains//*J.Cell Biol.* 1991. Vol. 113. P. 381–391.
37. Colucci-Guyon E., Portier M.M., Dunia I., Paulin D., Pournin S., Babinet C. Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype//*Cell.* 1994. Vol. 79. P. 679–694.
38. Cozzani E., Cacciapuoti M., Parodi A., Ghohestani R., Rebora A., Disem. Desmosomes and their autoimmune pathologies//*Eur.J.Dermatology.* 2000. Vol. 10, № 4. P. 255–261.
39. Daniel J.M., Reynolds A.B. The catenin p120 interacts with, a novel BTB/POZ domain zinc finger transcription factor//*Mol.Cell Biol.* 1999. Vol. 19. P. 3614–3623.
40. Davis M.A., Ireton R.C., Reynolds A.B. A core function for p120-catenin in cadherin turnover//*J.Cell Biol.* 2003. Vol. 163. P. 525–534.
41. Deguchi M., Iizuka T., Hata Y., Nishimura W., Hirao K., Yao I., Kawabe H., Takai Y. PAPIN. A novel multiple PSD-95/Dlg-A/ZO-1 protein interacting with neural plakophilin-related armadillo repeat protein/delta-catenin and p0071//*J.Biol.Chem.* 2000. Vol. 275. P. 29875–29880.
42. Elias P.M., Matsuyoshi N., Wu H., Lin C., Wang Z.H., Brown B.E., Stanley J.R. Desmoglein isoform distribution affects stratum corneum structure and function//*J.Cell Biol.* 2001. Vol. 153. P. 243–249.
43. Eshkind L., Tian Q., Schmidt A., Franke W.W., Windoffer R., Leube R.E. Loss of desmoglein 2 suggests essential functions for early embryonic development and proliferation of embryonal stem cells//*Eur.J.Cell Biol.* 2002. Vol. 81. P. 592–598.
44. Fontao L., Favre B., Riou S., Greets D., Jaunin F., Saurat J.H., Green K.J., Sonnenberg A., Borradori L. Interaction of the bullous pemphigoid antigen I (BP230) and desmoplakin with intermediate filaments is mediated by distinct sequences within their COOH terminus//*Mol.Biol.Cell.* 2003. Vol. 14. P. 1978–1992.
45. Gallicano G.I., Kouklis P., Bauer C., Yin M., Vasioukhin V., Degenstein L., Fuchs E. Desmoplakin is required early in development for assembly of desmosomes and cytoskeletal linkage//*J.Cell Biol.* 1998. Vol. 143. P. 2009–2022.
46. Gallicano G.I., Bauler C., Fuchs E. Rescuing desmoplakin function in extra-embryonic ectoderm reveals the importance of the protein in embryonic heart, neuroepithelium, skin and vasculature//*Development.* 2001. Vol. 128. P. 929–941.
47. Garrod D.R., Merritt A.J., Nie Z. Desmosomal cadherins//*Curr.Opin.Cell Biol.* 2002. Vol. 14. P. 537–545.
48. Gat U., DasGupta R., Degenstein L., Fuchs E. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin//*Cell.* 1998. Vol. 95. P. 605–614.
49. Gerull B., Heuser A., Wichter T., Paul M., Basson C.T., McDermott D.A., Lerman B.B., Markowitz S.M., Ellinor P.T., MacRae C.A. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy//*Nat.Genet.* 2004. Vol. 36. P. 1162–1164.
50. Getsios S., Huen A.C., Green K.L. Working out the strength and flexibility of desmosomes//*Nat.Rev.Mol.Cell Biol.* 2004. Vol. 5. P. 271–281.
51. Green K.J., Parry D.A., Steiner P.M., Virata L.A., Wagner R.M., Angst B.D., Nilles L.A. Structure of the human desmoplakins: implications for function in the desmosomal plaque//*J.Biol.Chem.* 1990. Vol. 265. P. 2603–2612.
52. Green K.J., Gaudry C.A. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments//*Moll.Cell Biol.* 2000 December. Vol. 1. P. 208–216.
53. Gregory S.L., Brown N.H. Kakapo, a gene required for adhesion between and within cell layer in *Drosophila*, encodes a large cytoskeletal linker protein related to plectin and dystrophin//*J.Cell Biol.* 1998. Vol. 143. P. 1271–1282.
54. Grossmann K.S., Grund C., Huelsken J., Behrend M., Erdmann B., Franke W.W., Birchmeier W. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation//*J.Cell Biol.* 2004. Vol. 167. P. 149–160.
55. Hanakawa Y., Selwood T., Woo D., Lin C., Schechter N.M., Stanley J.R. Calcium-dependent conformation of desmoglein 1 is required for its cleavage by exfoliative toxin//*J.Inves.Dermatol.* 2003. Vol. 121. P. 383–389.
56. Hardman M.J., Liu K., Avilion A.A., Merritt A., Brennan K., Garrod D.R., Byrne C. Desmosomal cadherin misexpression alters beta-catenin stability and epidermal differentiation//*Mol.Biol.Cell.* 2005. Vol. 25. P. 969–978.
57. Hatzfeld M., Kristjansson G.I., Plessmann U., Weber K. Band 6 protein, a major constituent of desmosomes from stratified epithelia, is a novel member of the armadillo multigene family//*J.Cell Sci.* 1994. Vol. 107. P. 2259–2270.
58. Hatzfeld M. The armadillo family of structural proteins//*Int.Rev.Cytol.* 1999. Vol. 186. P. 179–224.
59. Hatzfeld M., Haffner C., Schulze K., Vinzens U. The function of plakophilin 1 in desmosome assembly and actin filament organization//*J.Cell Biol.* 2000. Vol. 149. P. 209–222.
60. Hatzfeld M., Green K.J., Sauter H. Targeting of p0071 to desmosomes and adherens junctions is mediated by different protein domains//*J.Cell Sci.* 2003. Vol. 116. P. 1219–1233.
61. Hatzfeld M. The p120 family of cell adhesion molecules//*Eur.J.Cell Biol.* 2005. Vol. 84. P. 205–214.
62. Heid H.W., Schmidt A., Zimbelmann R., Schafer S., Winter-Simanowski S., Stumpp S., Keith M., Figge U., Schnolzer M., Franke W.W. Cell type-specific desmosomal plaque proteins of the plakoglobin family: plakophilin 1 (band 6 protein)//*Differentiation.* 1994. Vol. 58. P. 113–131.
63. Huelsken J., Behrens J. The Wnt signaling pathway//*J.Cell Sci.* 2002. Vol. 115. P. 3977–3978.
64. Huen A.C., Park J.K., Godsel L.M., Chen X., Bannon L.J., Amargo E.V., Hudson T.Y., Mongi A.K., Leigh I.M., Kelsell D.P., Gumbiner B.M., Green K.J. Intermediate filament-membrane attachments function synergistically with actin-dependent contacts to regulate intercellular adhesive strength//*J.Cell Biol.* 2002. Vol. 159. P. 1005–1017.
65. Izawa I., Nishizawa M., Tomono Y., Ohtakara K., Takahashi T., Inagaki M. ERBIN associates with p0071, an armadillo protein, at cell-cell junction of epithelial cells//*Genes.Cells.* 2002. Vol. 7. P. 475–485.
66. Jamora C., Fuchs E. Intercellular adhesion, signaling and the cytoskeleton//*Nat.Cell Biol.* 2002. Vol. 4. P. E101–108.
67. Jonkman M.F., Pasmooij A.M., Pasmans S.G., van den Berg M.P., Ter Horst H.J., Timmer A., Pas H.H. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa//*Am.J.Hum.Genet.* 2005. Vol. 77. P. 653–660.
68. Kitajima Y. Mechanisms of desmosome assembly and disassembly//*Clin.Exp.Dermatol.* 2002. Vol. 27. P. 684–690.
69. Kljuic A., Bazzi H., Sundberg J.P., Martinez-Mir A., O'Shaughnessy R., Mahoney M.C., Levy M., Montagutelli X., Achmad W., Aita V.M. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris//*Cell.* 2003. Vol. 113. P. 249–260.
70. Koch P.J., Goldshmidt M.D., Zimbelmann R., Troyanovskii R., Franke W.W. Complexity and expression patterns of the desmosomal cadherins//*Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 1992. Vol. 89. P. 353–357.
71. Koch P.J., Franke W.W. Desmosomal cadherins: another growing multigene family of adhesion molecules//*Curr.Opin.Cell Biol.* 1994. Vol. 6. P. 682–687.

72. Koester J., Troyanovsky S.M., Grund C., Franke W.W. De novo formation of desmosomes in cultured cells upon transfection of genes encoding specific desmosomal components//*Exp.Cell Res.* 2003. Vol. 285. P. 114–130.
73. Kottke M., Delva E., Kowalczyk A.P. The desmosome: cell science lessons from human diseases//*J.Cell Sci.* 2006. Vol. 119. P. 797–806.
74. Kouklis P.D., Hutton E., Fuchs E. Making a connection: direct binding between keratin intermediate filaments and desmosomal proteins//*J.Cell Biol.* 1994. Vol. 127. P. 1049–1060.
75. Kowalczyk A.P., Bornslaeger E.A., Borgwardt J.E., Palka H.L., Dhaliwal A.S., Concoran C.M., Denning M.F., Green K.J. The amino-terminal domain of desmoplakin binds to plakoglobin and clusters desmosomal cadherin-plakoglobin complexes//*J.Cell Biol.* 1997. Vol. 139. P. 773–784.
76. Kowalczyk A.P., Bornslaeger E.A., Norvell S.M., Palka H.L., Green K.J. Desmosome intercellular adhesive junction specialized for attachment of intermediate filaments//*Int.Rev.Cytol.* 1999. Vol. 185. P. 237–302.
77. Kowalczyk A.P., Hatzfeld M., Bornslaeger E.A., Kopp D.S., Borgwardt J.E., Corcoran C.M., Settler A., Green K.J. The head domain of plakophilin-1 bind to desmoplakin and enhances its recruitment to desmosomes: implications for cutaneous disease//*J.Biol.Chem.* 1999. Vol. 274. P. 18145–18148.
78. Lee S., Kolodziej P.A. The plakin Short Stop and the RhoA GTPase are required for E-cadherin-dependent apical surface remodeling during tracheal tube fusion//*Development.* 2002. Vol. 129. P. 1509–1520.
79. Leung C.L., Leim R.K., Parry D.A., Green K.J. The plakin family//*J.Cell Sci.* 2001. Vol. 114. P. 3409–3410.
80. Leung C.L., Green K.J., Leim R.K. Plakins: a family of versatile cytolinker proteins//*Trends Cell Biol.* 2002. Vol. 12. P. 37–45.
81. Loomis C.A., Kolega J., Manabe M., Sun T.T. Characterization of a keratinocyte-specific extracellular epitope of desmoglein. Implication for desmoglein heterogeneity and function//*J.Biol.Chem.* 1992. Vol. 267. P. 16676–16784.
82. Maatta A., DiColandrea T., Groot K., Watt F.M. Gene targeting of envoplakin, a cytoskeletal linker protein and precursor of the epidermal cornified envelope// *Mol.Cell Biol.* 2001. Vol. 21. P. 7047–7053.
83. Machel M.C., Arbeille B., Vaillant L. Desmosome et maladies acantholytiques//*Ann.Dermatol.Venereol.* 1994. Vol. 121. P. 581–593.
84. Marcozzi C., Burdett I., Buxton R., Magee A. Coexpression of both types of desmosomal cadherin and plakoglobin confers strong intercellular adhesion//*J.Cell Sci.* 1988. Vol. 111. P. 495–509.
85. McGrath J.A., McMillan J.R., Shemanko C.S., Runswick S.K., Leigh I.M., Lane E.B., Garrod D.R., Eady R.A.J. Mutations in the plakophilin I gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome//*Nat.Genet.* 1997. Vol. 17. P. 240–244.
86. McGrath J.A., Hoeger P.H., Christiano A.M., McMillan J.R., Mellerio J.E., Ashton G.H.S., Dopping-Hepenstal P.J.C., Lake B.D., Leigh I.M., Harper J.I. Skin fragility and hypohidrotic ectodermal dysplasia resulting from ablation of plakophilin 1//*Br.J.Dermatol.* 1999. Vol. 140. P. 297–307.
87. McGrath J.A., Wessagowit V., Human hair abnormalities resulting from inherited desmosome gene mutations//*Keio.J.Med.* 2005. Vol. 54. P. 72–79.
88. McKoy G., Protonotarios N., Crosby A., Tsatsopoulou A., Anastasakis A., Coonar A., Norman M., Baboonian C., Jeffery S., McKenna W.J. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease)//*Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 2119–2124.
89. Mechanic S., Raynor K., Hill J.E., Cowin P. Desmocollins form a distinct subset of the cadherin family of cell adhesion molecules // *Proc.Nat.Acad.Sci.USA.* 1991. Vol. 88. P. 4476–4480.
90. Meng J.-J., Bornslaeger E.A., Green K.J., Steinert P.M., Ip W. Two-hybrid analysis reveals fundamental differences in direct interaction between desmoplakin and cell type-specific intermediate filaments//*J.Biol.Chem.* 1997. Vol. 272. P. 21495–21503.
91. Merritt A.J., Berika M.Y., Zhai W., Kirk S.E., Ji B., Hardman M.J., Garrod D.R. Suprabasal desmoglein 3 expression in the epidermis of transgenic mice results in hyperproliferation and abnormal differentiation//*Mol.Cell Biol.* 2002. Vol. 22. P. 5846–5858.
92. Mertens C., Hofmann I., Wang Z., Teichmann M., Sepehri C.S., Schnolzer M., Franke W.W. Nuclear particles containing RNA polymerase III complexes associated with the junctional plaque protein plakophilin 2//*Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 2001. Vol. 98. P. 7795–7800.
93. Mills V., Vincent C., Croute F., Serre G. The expression of desmosomal and corneodesmosomal antigens shows specific variations during the terminal differentiation of epidermis and hair follicle epithelia//*J.Histochem.Cytochem.* 1992. Vol. 40. P. 1329–1337.
94. Miravet S., Piedra J., Miro F., Itarte E., Garcia D.H., Dunach M. The transcriptional factor Tcf-4 contains different binding sites for beta-catenin and plakoglobin//*J.Biol.Chem.* 2002. Vol. 277. P. 1884–1891.
95. Moll I., Kurzen H., Langbein L., Franke W.W. The distribution of the desmosomal protein, plakophilin1, in human skin and skin tumors//*J.Invest.Dermatol.* 1997. Vol. 108. P. 139–146.
96. Nilles L.A., Parry D.A., Powers E.E., Agnnt B.D., Wagner R.M., Green K.J. Structural analysis and expression of human desmoglein: a cadherin-like component of the desmosome//*J.Cell Sci.* 1991. Vol. 99. P. 809–821.
97. Norgett E.E., Hatsell S.L., Carvajal-Huerta L., Cabezas J.C., Common J., Purkis P.E., Whittock N., Leigh I.M., Stevens H.P., Kelsell D.P. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma//*Hum.Mol.Genet.* 2000. Vol. 9. P. 2761–2766.
98. North A.J., Bardsley W.G., Hyam J., Bornslaeger E.A., Cordingley H.C., Trinnaman B., Hatzfeld M., Green K.J., Magee A.I., Garrod D.R. Molecular map of the desmosomal plaque//*J.Cell Sci.* 1999. Vol. 112. P. 4325–4336.
99. Peifer M., McCrea P.D., Green K.J., Wieshaus E., Gumbiner B.M. The vertebrate adhesive junction proteins beta-catenin and plakoglobin and the drosophila segment polarity gene armadillo from a multigene family with similar properties//*J.Cell Biol.* 1992. Vol. 118. P. 681–691; 17 (26–30).
100. Peifer M., Polakis P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis — a look outside the nucleus//*Science.* 2000. Vol. 287. P. 1606–1609.
101. Prokop A., Uhler J., Roote J., Bate M. The kakapo mutation affects terminal authorization and central dendritic sprouting of Drosophila motoneurons//*J.Cell Biol.* 1998. Vol. 143. P. 1283–1294.
102. Protonotarios N., Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardio cutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Cardiovasc.Pathol.* 2004. Vol. 13. P. 185–194.
103. Pulkkinen L., Smith F.J., Shimizu H., Murata S., Yaoita H., Hachisuka H., Nishikawa T., McLean W.H., Uitto J. Homozygous deletion mutations in the plectin gene (PLEC1) in patients with epidermolysis bullosa simplex associated with late-onset muscular dystrophy//*Hum.Mol.Genet.* 1996. Vol. 5. P. 1539–1546.
104. Rampazzo A., Nava A., Malacrida S., Boffagna G., Bauce B., Rossi V., Zimbello R., Simionati B., Basso C., Thiene G., Towbin J.A., Danielli G.A. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy//*Am.J.Hum.Genet.* 2002. Vol. 71. P. 1200–1206.
105. Rickman L., Simrak D., Stevens H.P., Hunt D.M., King I.A., Bryant S.P., Eady R.A., Leigh I.M., Arnemann J., Magee A.I. N-terminal deletion in a desmosomal cadherin causes the autosomal dominant skin disease striate palmoplantar keratoderma//*Hum.Mol.Genet.* 1999. Vol. 8. P. 971–976.
106. Ruhrberg C., Watt F.M. The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture//*Curr.Opin.Genet.Dev.* 1997. Vol. 7. P. 392–397.
107. Ruhrberg C., Hajibagheri N., Perry D.A.D., Watt F.M. Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakin family and forms complexes with Envoplakin// *J.Cell Biol.* 1997. Vol. 139. P. 1835–1849.
108. Ruiz P., Brinkmann V., Ledermann B., Behrend M., Grund C., Thhammer C., Vogel F., Birchmeier C., Gunthert U., Franke W.W. Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart//*J.Cell Biol.* 1996. Vol. 135. P. 215–225.

109. Schmelz M., Duden R., Cowin P., Franke W.W. A constitutive transmembrane glycoprotein of Mr 165,000 (desmoglein) in epidermal and non-epidermal desmosomes. I. Biochemical identification of the polypeptide//*Eur.J. Cell Biol.* 1986. Vol. 42. P. 177–183.
110. Schmidt A., Langbein L., Rode M., Pratzel S., Zimbelmann R., Franke W.W. Plakophilins 1a and 1b: widespread nuclear proteins recruited in specific epithelial cells as desmosomal plaque components//*Cell Tissue Res.* 1997. Vol. 290. P. 481–499.
111. Schmidt A., Jager S. Plakophilins — hard work in the desmosome, recreation in the nucleus?//*Eur.J. Cell Biol.* 2005. Vol. 84. P. 189–204.
112. Simon M., Green H. Participation of membrane-associated proteins in the formation of the cross-linked envelope of the keratinocytes//*Cell.* 1984. Vol. 36. P. 827–834.
113. Skerrow C.J., Clelland D.G., Skerrow D. Changes to desmosomal antigens and lectin-binding sites during differentiation in normal epidermis: a quantitative ultrastructural study//*J. Cell Sci.* 1989. Vol. 92. P. 667–677.
114. Smith E.A., Fuchs E. Defining the interactions between intermediate filaments and desmosomes//*J. Cell Biol.* 1998. Vol. 141. P. 1229–1241.
115. South A.P., Wan H., Stone M.G., Dopping-Hepenstal P.J., Purkis P.E., Marshall J.F., Leigh I.M., Eady R.A., Hart I.R., McGrath J.A. Lack of plakophilin 1 increases keratinocyte migration and reduces desmosome stability//*J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. P. 3303–3314.
116. South A.P. Plakophilin 1, an important stabilizer of desmosomes//*Clin. Exp. Dermatol.* 2004. Vol. 29. P. 161–167.
117. Stappenbeck T.S., Green K.J. The desmoplakin carboxyl terminus coaligns with specifically disrupts intermediate filament networks when expressed in culture cell//*J. Cell Biol.* 1992. Vol. 116. P. 1197–1209.
118. Steinberg M.S., McNutt P.M. Cadherins and their connection: adhesion junctions have broader functions//*Curr. Opin Cell Biol.* 1999. Vol. 11. P. 554–560.
119. Subramanian A., Prokop A., Yamamoto M., Sugimura K., Uemura T., Betschinger J., Knoblich J.A., Volk T. Shortstop recruits EB1/APC1 and promotes microtubule assembly at the muscle-tendon junction//*Curr. Biol.* 2003. Vol. 13. P. 1086–1095.
120. Vasioukhin V., Bowers E., Bauer C., Degenstein L., Fuchs E. Desmoplakin in essential in epidermal sheet formation//*Nat. Cell Biol.* 2001. Vol. 3. P. 1076–1085.
121. Virata M.L., Wagner R.M., Parry D.A., Green K.J. Molecular structure of the human desmoplakin I and II aminoterminals//*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89. P. 544–548.
122. Wahl J.K. 3rd. A role for plakophilin-1 in the initiation of desmosome assembly//*J. Cell Biochem.* 2005. Vol. 3. P. 390–403.
123. Wan H., Dopping-Hepenstal P.J.C., Gratian M.J., Stone M.G., McGrath J.A., Eady R.A.J. Desmosomes exhibit site-specific features in human palm skin//*Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 12. P. 378–388.
124. Wheeler G.N., Buxton R.S., Parker A.E., Arnemann J., Rees D.A., King I.A., Magee A. Desmosomal glycoproteins I, II and III: novel members of the cadherin superfamily//*Biochem. Soc. Trans.* 1991. Vol. 19. P. 1060–1064.
125. Wheelock M.J., Johnson K.R. Cadherin as modulators of the cellular phenotype//*Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003. Vol. 19. P. 207–235.
126. Whittock N.V., Ashton G.H., Dopping-Hepenstal P.J., Gratian M.J., Keane F.M., Eady R.A., McGrath J.A. Striate palmoplantar keratoderma resulting from desmoplakin haploinsufficiency//*J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. P. 940–946.
127. Whittock N.V., Wan H., Morley S.M., Garzon M.C., Kristal L., Hyde P., McLean W.H., Pulkkinen L., Uitto J., Christiano A.M., Eady R.A., McGrath J.A. Compound heterozygosity for non-sense and mis-sense mutations in desmoplakin underlies skin fragility/woolly hair syndrome//*J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. P. 232–238.
128. Wiche G., Gromov D., Donovan A., Castanon M.J., Fuchs E. Expression of plectin mutant cDNA in cultured cell indicates a role of COOH terminal domain in intermediate filament association//*J. Cell Biol.* 1993. Vol. 121. P. 607–619.
129. Xiao K., Allison D.F., Buckley K.M., Kottke M.D., Vincent P.A., Faundez V., Kowalczyk A.P. Cellular levels of p120 catenin function as a set point for cadherin expression levels in microvascular endothelial cells//*J. Cell Biol.* 2003. Vol. 163. P. 535–545.
130. Yin T., Green K.J. Regulation of desmosome assembly and adhesion//*Semin. Cell Dev. Biol.* 2004. Vol. 15. P. 665–677.
131. Zhurinsky J., Shtutman M., Ben Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interaction, regulation and biological roles//*J. Cell Sci.* 2000. Vol. 113. P. 3127–3139.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ УЧАСТИИ КОЖИ В ИММУННЫХ ПРОЦЕССАХ

О.Р. КАТУНИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА

Current concepts of skin involvement in immune processes.

O.R. KATUNINA, A.V. REZAIKINA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

FGU TsNIKVI Rosmedtekhologii, Moscow

Кожа является многокомпонентной тканью, ассоциированной с иммунной системой, выполняющей главным образом барьерную функцию. В защите кожи от проникновения чужеродных микроорганизмов и повреждений принимают участие клетки эпидермиса и дермы. В обзоре приведены данные о клетках кожи, формирующих систему врожденного и адаптивного иммунитета, а также об их функциях.

Ключевые слова: кератиноциты, лимфоциты, хемокины, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет

Abstract: Skin is a multi-component tissue associated with the immune system and performing mostly the barrier function. Epidermis and dermis cells take part in the protection against penetration of foreign bacteria and in case of injuries. The article provides data on skin cells forming a system of congenital and adaptive immunity and their functions.

Key words: keratinocytes, lymphocytes, chemokines, congenital immunity, adaptive immunity.

Кожа представляет собой не только совершенный покров тела, но и является очень сложным органом, выполняющим важные функции по поддержанию гомеостаза внутренней среды организма. Она защищает организм от повреждающего действия механических, физических, химических и инфекционных агентов, обладает способностью быстро устранять возникшие повреждения путем регенерации с эпителизацией поверхности. Кожа наряду со слизистыми оболочками участвует в создании первой линии защиты на пути проникновения в организм микроорганизмов и других антигенных субстанций. Она является естественной и постоянной средой обитания для многочисленных микроорганизмов, бактерий, грибов и вирусов, их экологической пищей и теснейшим образом связана со всеми внутренними органами. Масса кожи составляет около 17% от массы тела и ни один орган человеческого тела не превосходит кожу по широте физиологических и патологических процессов [1–3].

Кожа ассоциирована с иммунной системой и обладает необходимым составом клеток для реализации всех типов иммунных реакций и их сочетаний. Изучение иммунологически значимых компонентов кожи здоровых лиц имеет важное значение для понимания механизма развития кожных болезней [4–6].

Кожа, представляя собой важнейшую барьерную ткань, выполняет свою функцию, включая защиту

от внедрения микроорганизмов, от различного рода повреждений с помощью клеток эпидермиса и дермы. Клеточные элементы эпидермиса (кератиноциты и клетки Лангерганса) и дермы (тучные и дендритные клетки, макрофаги), выделяя антимикробные белки, хемоаттрактантные белки и цитокины, составляют систему раннего предупреждения об опасности, или врожденного иммунитета [7–9].

Кератиноциты, содержащие цитокератины десмосомы и тонофиламенты, представляют основную часть клеток эпидермиса, играют важную роль в осуществлении врожденного иммунитета и первыми сигнализируют об опасности. В условиях отсутствия повреждающих и стимулирующих агентов кератиноциты выполняют лишь барьерную функцию и не участвуют в иммунных процессах. Для поддержания нормального жизнеобеспечения они продуцируют ростовые факторы: фактор роста кератиноцитов, эпидермальный фактор роста и др. Однако в ответ на травмы, УФ-облучение и на другие всевозможные стимулы они продуцируют антимикробные пептиды (β -дефензины), цитокины и нейрорепептиды. В активированном состоянии в ответ на стимулирующие факторы кератиноциты экспрессируют интерлейкины (ИЛ)-1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), колоние-стимулирующие факторы (КСФ): гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ), гранулоцитарный (Г), макрофагальный (М), интерфероны (ИФН) - α и - β , трансформирующий фактор β , хемокины. Кератиноциты — единственные клетки, имеющие мест-

ное происхождение и никогда не покидающие кожу при реализации иммунных процессов [10–16]. На поверхности кератиноцитов присутствуют молекулы адгезии, которые необходимы для взаимодействия с другими клетками, в частности, кадхерин. Молекулы кадгерина осуществляют адгезию клеток одного типа и ответственны за контактные взаимодействия кератиноцитов с клетками Лангерганса и внутриэпителиальными Т-лимфоцитами. На кератиноцитах всех слоев эпидермиса присутствует кадгерин E (эпителиальный), на клетках базального слоя — кадгерин P (плацентарный). К другим молекулам адгезии относятся катенины β и γ . Для взаимодействия с Т-лимфоцитами на поверхности кератиноцитов экспрессируется CD40. Синтез последнего усиливается под влиянием ИФН- γ . Активированные Т-лимфоциты, которые рециркулировали в кожу, продуцируют ИФН- γ и ИЛ-17, под влиянием которых на поверхности кератиноцитов появляются β_2 интегрин, межклеточная молекула адгезии — ICAM-1 (CD54) и молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-DR, в составе которых презентуется антигенный пептид [10–23].

Хемокины, продуцируемые активированными кератиноцитами в ответ на стимулирующие и повреждающие агенты, необходимы для привлечения из циркулирующей крови Т-лимфоцитов, предшественников клеток Лангерганса и других. В условиях активации кератиноциты экспрессируют α -, β -, γ -хемокины. Посредством α -хемокинов, под влиянием ИЛ-8 в кожу привлекаются нейтрофилы, участвующие в местной защите и в развитии воспаления. Хемокины β : STACK, TARC, IP-10, Mig, IP-9. Mir-1 α , MCP-1 ответственны за локализацию в коже активированных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Кератиноциты экспрессируют рецепторы для таких цитокинов, как ИФН- γ , ИЛ-4 и 17. Эти цитокины способны активировать кератиноциты, способствовать продукции других цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15. Интерлейкины-1, -4 и GM-KCF, а также хемокины выполняют роль ростовых факторов кератиноцитов. ИЛ-15 и GM-KCF могут вызывать апоптоз кератиноцитов [10, 24].

Таким образом, кератиноциты под влиянием стимулирующих факторов начинают вырабатывать необходимые молекулы, рецепторы, цитокины и хемокины, с участием которых привлекаются активированные Т-лимфоциты для реализации иммунных реакций в коже.

Клетки Лангерганса (внутриэпидермальные макрофаги), или белые отростчатые эпидермоциты, в отличие от кератиноцитов поступают в кожу извне, так как имеют костномозговое происхождение, получают сигнал для активации в коже, затем покидают кожу и мигрируют в лимфатический узел для выполнения антигенпрезентирующей функции. Эпидермальные клетки Лангерганса располагаются

базально и супрабазально, их количество в эпидермисе варьирует от 400 до 1600 на 1 мм², они составляют 2–7% в суспензии эпидермальных клеток. Сроки пребывания клеток Лангерганса в коже составляет около 3 нед. [25–31].

Дендритные клетки имеют характерные мембранные маркеры E-кадхерин, молекулы CD1a, HLA-DR. Они несут молекулы адгезии CLA, LFA-3 (CD58), ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50), β_4 -интегрины. У них имеются рецепторы для ФНО- α , GM-, M-KCF, Fc-фрагмента IgG, C3-комплемента [25, 32–39].

Под влиянием продуктов активированных кератиноцитов, самих клеток Лангерганса, субстанций из поврежденных клеток и других повреждающих факторов происходит активация клеток Лангерганса с продукцией цитокинов (ИЛ-1 α , ФНО- α , GM-KCF, интерфероны, ИЛ-16, β -хемокины), необходимых для привлечения Т-клеток в кожу. В коже клетки Лангерганса только захватывают антиген, но не способны представлять его Т-хелперам в связи с отсутствием на их поверхности костимулирующих молекул CD80 и 86 и неспособностью продуцировать ИЛ-12 [40]. Для приобретения этих свойств клетки Лангерганса должны мигрировать в лимфатические узлы, по пути превращаясь сначала в вуалевые клетки лимфы, затем в интердигитальные клетки лимфатических узлов. Выход клеток Лангерганса из эпидермиса в дерму обеспечивает GM-KCF, миграция в лимфатические узлы происходит в результате взаимодействия CD40 поверхности клеток Лангерганса с CD40L Т-клеток кожи, в результате чего индуцируется выработка клетками Лангерганса ФНО- α и ИЛ-12 и включается антигенпредставляющая функция. Цитокины ИЛ-1 и ФНО- α являются главными участниками в миграции. Попав в лимфатический узел, клетки Лангерганса, созревшие до стадии активных антигенпредставляющих клеток, презентуют антигенный пептид Т-хелперам и затем наступает их апоптоз [29, 41–47].

На кератиноцитах и клетках Лангерганса обнаружены распознающие рецепторы, которые выявляют патогенные компоненты и могут запускать активирующие каскады. Важный подтип этих рецепторов принадлежит семейству Toll-like рецепторов (TLR), которые связывают молекулы патогенного происхождения — липополисахариды, бактериальные липопротеины, флагеллин, дрожжевые маныны. Активация клеток через TLR приводит к усилению выработки провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов, усиливает синтез нитрооксидов и антимикробное действие, повышает антигенную презентацию [48–56].

TLR впервые были обнаружены в 1992 г. у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* [57]. Тогда же было установлено, что TLR первыми оповещают иммунную систему о появлении патогена (Toll в переводе с английского — звонить в колокол). В настоящее время у человека идентифицировано 13 генов, ко-

дирующих синтез ТЛР, они генетически обусловлены, в небольших количествах обнаруживаются при рождении ребенка и их количество увеличивается после контакта с микрофлорой. Большинство ТЛР находится на поверхности клеток, и они способны связываться с общими молекулярными структурами клеточной стенки бактерий, простейших и грибов, именуемыми патогенассоциированными молекулярными паттернами [58].

ТЛР, находящиеся во внутриклеточных структурах (аппарат Гольджи), связываются с вирусами и другими внутриклеточными микробами. ТЛР представляют собой трансмембранные гликопротеиды, характеризуются повторами и обогащены лейцином [48, 59–65].

Активация кератиноцитов, клеток Лангерганса под влиянием стимулирующих факторов, через ТЛР происходит для того, чтобы как можно быстрее удалить внедрившийся через кожу патоген, а также для привлечения в кожу лимфоцитов. Таким образом, обеспечивается участие компонентов адаптивного (приобретенного) иммунитета в борьбе с патогеном.

Механизм рекрутирования Т-лимфоцитов в кожу опосредован множеством комплексных и сложных взаимодействий цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, рецепторов [66–69]. Первая ступень рекрутирования Т-клеток в кожу включает скольжение и вращение лимфоцитов по сосудистой стенке, опосредованные селектинами [70–74]. Селектины — простые цепи трансмембранных молекул адгезии, характеризующиеся лектинподобным доменом, который связывается с углеводородным лигандом на гликопротеиновом помосте [75–77].

Активированные эндотелиальные клетки быстро мобилизуют Р-селектин (CD62-Р) на клеточной поверхности [78, 79], в то время как экспрессия Е-селектина (CD62-Е) регулируется транскрипционно [80, 81]. Взаимодействие хемокинов с рецепторами селектинов может очень быстро модулировать их функции [82].

Основная роль Р- и Е-селектинов заключается в способствовании скольжению лимфоцитов по сосудам кожи, и она подтверждена большим количеством экспериментальных данных [83–88].

С другой стороны, наивные Т-клетки памяти экспрессируют L-селектин, который связывается с лигандом селектина на эндотелиальной клетке. Экспрессия лиганда L-селектина на эндотелиальных клетках сосудов кожи наблюдалась при хронических заболеваниях кожи [89, 90]. Распределение L-селектина на верхушках микровыростков (ворсинок) скользящих лимфоцитов является важным событием для образования контакта с эндотелиальными лигандами [91].

Считают, что отслойка (слущивание) L-селектина — это протеолитический процесс, опосредованный металлопротеиназами, который также оказывает существенное влияние на успешное скольже-

ние лимфоцитов. Ингибция L-селектина приводит к усилению LFA-1/ICAM-1 опосредованной адгезии и последовательной трансмиграции лимфоцитов, наводящей на мысль о регуляторной функции процесса отслойки [92–94].

На всех Т-лимфоцитах, мигрирующих в кожу, присутствует кожно-лимфоцитарный антиген (CLA), происходящий из специализированной гликозиляции гликопротеина Р-селектина — лиганда 1 (CD162), который вовлечен в тканеспецифический трафик [66, 95, 96]. CLA экспрессируется в процессе активации Т-клеток (как CD4+, так и CD8+) некоторыми суперантигенами. CLA несущие Т-лимфоциты появляются в периваскулярных инфильтратах преимущественно через эндотелий поверхностного дермального сплетения [97–99]. CLA распознает молекулы Е-селектина, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток сосудов кожи и кератиноцитов [70, 100–102].

Скольжению определенных подтипов Т-лимфоцитов способствуют также молекулы адгезии клеток сосудистой стенки (VCAM-1) и семейство интегринов [103]. Вовлечение этих молекул способствует созданию прочной адгезии микровыростков скользящих клеток с эндотелиальными рецепторами [104–107].

Стимулирующие эффекты дают ростовые разновидности хемокинов и других медиаторов, инициирующих в последующем адгезивную ступень кожной локализации лимфоцитов [108, 109]. После временного селектин- и VLA-4 опосредованного скольжения лейкоциты становятся активированными и прочно прикрепляются к эндотелию через адгезию β_2 -интегринами, включая LFA-1 (CD11 α /CD18, $\alpha_L\beta_2$) или Mac-1 (CD11 β /CD18 $\alpha_M\beta_2$), членов суперсемейства иммуноглобулинов, таких как ICAM-1 — CD54. Роль β_2 -интегрина Т-клеток, распознающего рецептор ICAM-1 на эндотелиальных клетках и кератиноцитах, чрезвычайно важна для притока в кожу CD4+ клеток после действия ультрафиолета [110, 111]. Этот механизм является основным при различных хронических воспалительных заболеваниях кожи [112]. К тому же β_1 -интегрины и их лиганды, такие как VLA ($\alpha_4\beta_1$)/VCAM-1, вовлечены в лимфоцитарно-эндотелиальное связывание, так как на эпидермальных Т-клетках (как и на Т-лимфоцитах крови) имеется большое количество VLA ($\alpha_4\beta_1$), распознающего молекулу VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток сосудов кожи [113].

Провоспалительные цитокины, включая интерферон- γ , ФНО- α и ИЛ-1, могут увеличивать Т-клеточную локализацию в коже путем индукции экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 [111, 113–115]. Возможно, это дополнительный механизм, способствующий прочной адгезии и эндотелиальной трансмиграции лимфоцитов, сходной с недавно открытым $\alpha_E\beta_7$ -интегрином в кишечной стенке, но такой механизм

в коже остается необсужденным [116]. Между тем существуют данные о том, что мембранная молекула Т-клеток, мигрирующих в кожу, — $\alpha_v\beta_7$ -интегрин распознает молекулу Е-кадгерина на кератиноцитах и клетках Лангерганса [117].

Экспрессию генов Е- и Р-селектинов, ICAM-1, VCAM-1, хемокинов, цитокинов, синтетазы оксида азота, ферментов, контролирующих синтез простагландинов, в коже регулирует ядерный фактор κB . Эти молекулы необходимы для привлечения в очаг воспаления нейтрофилов, натуральных киллеров, эффекторных Т-лимфоцитов [57, 118–120].

В эпидермисе в дерме В-лимфоциты отсутствуют, но имеются различные субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3+) преимущественно вокруг посткапиллярных венул. Большинство Т-клеток (90%) в коже экспрессируют рецепторы $\alpha\beta$ -типа. Это свидетельствует о том, что они пришли в кожу из периферической крови, 5% $\alpha\beta$ Т-клеток не имеют молекул CD4 и CD8. Основная масса Т-лимфоцитов в коже находится в активированном состоянии, такие как CD25+, HLA DR+, CD4RO+, CLA+, с β_1 и β_7 -интегринами находится в активированном состоянии. Среди активированных CD4+-лимфоцитов имеются как Т-хелперы 1-го типа (Th1), продуцирующие цитокины ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α и ФНО- β , так и хелперы 2-го типа (Th2), продуцирующие цитокины ИЛ-4, 5, 13 [102, 121–129]. Десять процентов эпидермальных Т-лимфоцитов в коже экспрессируют рецепторы $\gamma\delta$ -типа и содержат на своей поверхности Е-кадгерин. Большинство (85%) Т-клеток с $\gamma\delta$ -рецепторами лишены маркеров CD4 и CD8. Как правило, $\gamma\delta$ -Т-клетки обладают цитотоксичностью при отсутствии идентичности по генам гистосовместимости и они продуцируют ИФН- γ , экспрессия гена которого усиливается под влиянием ИЛ-12 и 18 [121, 130, 131]. Как уже было сказано выше, все Т-клетки, поступающие в кожу, являются CLA позитивными.

Эпидермотропные Т-лимфоциты реагируют с хемокинами, продуцируемыми в коже с помощью соответствующих рецепторов. Т-клетки, мигрирующие в кожу, экспрессируют рецептор хемокинов CCR4, с помощью которого соединяется с β -хемокином в коже TARC, рецептор CCR5 связывается с β -хемокинами MIP1 α , MCP-1, STACK. Рецепторы Т-клеток кожи CXCR3 связываются с α -хемокинами IP-10 — Mig, IP-9 [132–140].

Есть данные о том, что миграции $\gamma\delta$ -Т-клеток в кожу способствует α -хемокин IP-10 кератиноцитов. Кроме того, имеются данные, что CD4 — Т-лимфоциты, продуцируя ИЛ-16, в условиях активации могут привлекать себе подобные клетки [141].

В коже присутствуют как Th1, так и Th2 лимфоциты. Рецепторы к хемокинам CCR5 и CXCR3 экспрессируют Th1, а CCR3, CCR4, CCR8 экспрессируют Th2 [139, 142–148].

Предполагается участие Т-клеток, мигрирующих в кожу, в иммунном надзоре в качестве киллеров,

а также в реализации иммунных процессов с помощью выделяемых ими цитокинов [149].

Кроме Т-клеток в дерме обнаруживаются макрофаги (основные маркеры CD13, 14, 15), продуцирующие цитокины ИЛ-1, 6, 15, ФНО- α , ИФН- α , тучные клетки, В-лимфоциты преимущественно IgG-типа, фибробласты, продуцирующие цитокины (КСФ, ФНО- α , ИЛ-1, 6, 7, ИФН- γ). Эндотелиальные клетки кровеносных и лимфатических сосудов способны экспрессировать антигены гистосовместимости II класса, цитокины ИЛ-1, 6, ФНО- α , КСФ. В условиях отсутствия повреждающих факторов они не участвуют в иммунных процессах, при проникновении в кожу инфекционных агентов вышеописанные клетки вовлекаются в развитие воспалительной реакции. Тучные клетки выделяют лейкотриены, цитокины ИЛ-1 β , 4, 5, 6, 13, ФНО- α , ГМ-КСФ в ответ на стимулирующие факторы. Продукты тучных клеток играют важную роль в реализации иммунных процессов (150–152).

Таким образом, иммунные реакции в коже развиваются тогда, когда в нее проникают чужеродные субстанции, что часто связано с повреждением эпидермиса. В норме повреждающие факторы способствуют активации клеточных элементов эпидермиса и дермы с ограниченным участием иммунных механизмов и развитием локальной воспалительной реакции с последующей элиминацией патогена. Развитие иммунных реакций в коже с массовой активацией клеток, привлечением лимфоцитов, продукцией цитокинов, формированием инфильтрата происходит при различных патологических процессах. При этом иммунные процессы в коже у больных различными дерматозами отнюдь неодинаковые, хотя имеет место однотипная направленность изменений клеточного состава в пораженной коже.

Данные литературы свидетельствуют, что изучение иммунных процессов в коже проводилось в норме с интерпретацией ситуации, в которой присутствуют повреждающие факторы эпидермиса, такие как нарушение его целостности и проникновение микроорганизмов извне. Однако клиническая практика показывает, что провоцирующими факторами возникновения такого дерматоза, как псориаз, являются не первичное повреждение кожи (хотя это тоже может иметь место), а стрессовые ситуации, обострение соматической патологии, вирусные инфекции и т. д.

Исследования по характеристике изменений в коже у больных дерматозами в последнее время учащаются, и пока остается много противоречивых данных. Накопление таких данных, несомненно, имеет научно-практическое значение с позиций уточнения иммунопатогенеза заболеваний, оценки механизма действия новых терапевтических средств и прогнозирования тяжести течения болезни.

Литература

1. Акимов В.Г. Физиология и биохимия кожи в норме и при патологии // Акимов В.Г. Патология кожи; под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1993. Т. 1. С. 118–161.
2. Персина И.С. Иммунная система кожи в норме и при патологии /Патология кожи; под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1993. Т. 1. С. 162–213.
3. Чернух А.М. Кожа и ее значение в жизнедеятельности организма (вместо введения) / Кожа; под ред. А.М.Чернуха и Е.П. Фролова. М.: Медицина, 1982. Гл. 1. С. 7–19.
4. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа – орган иммунной системы //Вестн. дерматол. 1989. № 10. С. 14–18.
5. Зиминая И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины. //Иммунология. 1994. № 1. С. 8–13.
6. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Имунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом//Арх. патол. 1996. № 6. С. 7–12.
7. Kupper T.S., Groves R.W. The interleukin-1 axis and cutaneous inflammation //J.Invest. Dermatol. 1995. № 105. P. 625–665.
8. Murphy J.E., Robert C., Kupper T.S. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity//J.Invest. Dermatol. 2000. № 114. P. 602–608.
9. Yang D., Chertov O., Oppenheim J.J. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defence and adaptive immunity //Cell.Mol.Life Sci. 2001. № 58. P. 978–989.
10. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы. *Materia medica*. 1994. № 2. P. 7–36.
11. Kupper T.S., Chua A.O., Flood P. et.al. Interleukin-1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation//J.Clin.Invest. 1987. № 80. P. 430–436.
12. Garrod D.R. Desmosomes and hemidesmosomes//Curr. Opin. Cell. Biol. 1993. № 5. P. 30–40.
13. Yang Y., Dowling J., Yu Q.C. et.al. An essential cytoskeletal linker protein connecting actin microfilaments to intermediate filaments//Cell. 1996. № 86. P. 655–665.
14. Wood L.C., Elias P.M., Cathoun C. Barrier disruption stimulates interleukin -1 α expression and release from a preformed pool in murine epidermis //J.Invest. Dermatol. 1996. № 106. P. 397–403.
15. Wiche G. Role of p-lectin in cytoskeleton organization and dynamics//J.Cell. Sci. 1998. № 111. P. 2477–2486.
16. Borradori L., Sonnenberg A. Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes//J.Invest.Dermatol. 1999. № 112. P. 411–418.
17. Sincock P.M., Mayrhofer G., Ashman L.K. Localization of the transmembrane 4 superfamily (TM4SF) member PETA-3(CD151) in normal human tissues: comparison with CD9, CD63, and alpha5beta1 integrin//J.Histochem.Cytochem. 1997. № 45. P. 515–525.
18. Kikkava Y., Sanzen N., Fujiwara H. et.al. Integrin binding specificity of laminin-10/11: laminin 10/11 are recognized by alpha 3 beta 1, alpha 6 beta 1 and alpha 6 beta 4 integrins //J.Cell. Sci. 2000. № 113. P. 869–876.
19. Dipersio C.M., van der Neut R., Georges-Labouesse E. et.al. Alpha3beta1 and alpha6beta4 integrin receptors for laminin-5 are not essential for epidermal morphogenesis and homeostasis during skin development//J.Cell. Sci. 2000. № 113. P. 3051–3062.
20. Brakebusch C., Grose R., Quondamatteo F. et.al. Skin and hair follicle integrity is crucially dependent on beta1 integrin expression on keratinocytes //EMBO J. 2000. № 19. P. 3990–4003.
21. Carter W.G., Kaur P., Gil S.G. et.al. Distinct functions for integrins alpha 3 beta 1 in focal adhesions and alpha 6 beta 4/bullous pemphigoid antigen in a new stable anchoring contact (SAC) of keratinocytes relation to hemidesmosomes //J.Cell.Biol. 1990. № 111. P. 3141–3154.
22. Sterk L.M., Geuijen A.W., Oomen L.J. et.al. The tetraspan molecule CD151, a novel constituent of hemidesmosomes, associates with the integrin $\alpha 6 \beta 4$ and may regulate the spatial organization of hemidesmosomes//J.Cell Biol. 2000. № 149. P. 969–982.
23. Steinhoff M., Brzoska T., Luger T.A. Keratinocytes in epidermal immune response//Curr.Opin.Allergy Clin. Immunol. 2001. № 1. P. 469–476.
24. Chong B.F., Murphy J.E., Kupper T.S. E-selectin, thymus and activation regulated chemokine (CC1.17, and intercellular adhesion molecule-1 are constitutively coexpressed in dermal microvessels: a foundation for a cutaneous immunosurveillance system//J.Immunol. 2004. № 172. P. 1575–1581.
25. Персина И.С. Клетки Лангерганса — структура, функция, роль в патологии //Архив патологии. 1985. № 2. С. 86–93.
26. Цветкова Г.М., Гетлинг З.М. Морфология нормальной кожи человека / под ред. В.Н. Мордовцева и Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1993. Т.1. С. 23–26.
27. Robert C., Fuhlbrigge R.C., Kieffer J.D. et.al. Interaction of dendritic cells with skin endothelium: a new perspective on immunosurveillance//J.Exp.Med. 1999. № 189. P. 627–636.
28. Lanzavecchia A. Mechanisms of antigen uptake for presentation //Curr.Opin Immunol. 1996. № 8. P. 348–354.
29. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity //Nature. 1998. № 392. P. 245–252.
30. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В., Иммунология и аллергология /Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии; под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. М.: МИА, 2003. Гл. 7. С. 193.
31. Wöllenberg A., Wagner M., Gunther S., et.al. Plasmacytoid dendritic cells: A new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases //J. Invest.Dermatol. 2002. № 119. P. 1096–1102.
32. Trowsdale J., Campbell R.D. Complexity in the major histocompatibility complex//Eur.J.Immunogenet. 1992. № 19. P. 45–55.
33. Porcelli S.A., Sedelke B.W., Sugita M. et.al. The CD1 family of lipid antigen – presenting molecules//Immunol.Today. 1998. № 19. P. 362–368.
34. Ogg C.S., McMichael A.J. HLA – peptide tetrameric complexes// Curr Opin Immunol. 1998. № 10. P. 393–396.
35. McMichael A.J., Kelleher A. The arrival of HLA class II tetramers//J.Clin Invest. 1999. № 104. P. 1669–1670.
36. Jacob T., Udey M.C. Epidermal Langerhans cells: aro neurons to natureis adjuvants// Adv. Dermatol. 1999. № 14. P. 209–258.
37. Valladeau J., Ravel O., Dezutter-Dambuyant C. et.al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules //Immunology. 2000. № 12. P. 71–81.
38. Shortman K., Liu Y. Mouse and Human dendritic cell subtypes// Nature Rev. Immunol. 2002. № 2. P. 151–161.
39. Steinman R.M., Pope M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy// J.Clin. Invest. 2002. № 109. P. 1519–1526.
40. Schweitzer A.N., Borriello F., Wong R.C. et.al. Role of costimulators in T-cell differentiation: studies using antigen-presenting cells lacking expression of CD80 or CD86//J.Immunol. 1997. № 158. P. 2713–2722.
41. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 606 с.
42. Lenz A., Heine M., Schuler G. Human and murine dermis contain dendritic cells//J.Clin.Invest. 1993. № 92. P. 2587–2596.
43. Hart D.N.J. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune responses //Blood. 1997. № 90. P. 3245–3287.
44. Banchereau J., Briere F., Caux C. Immunobiology of dendritic cells //Ann.Rev.Immunol. 2000. № 18. P. 767–811.
45. Heath W.R., Carbone F.R. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity //Ann.Rev.Immunol. 2001. № 19. P. 47–61.
46. Geissmann F., Dieu-Nosjean M.C., Dezutter C. et.al. Accumulation of immature Langerhans cells in human lymph nodes draining chronic inflamed skin//J.Exp.Med. 2002. № 196. P. 417–430.
47. Merad M., Manz G.M., Karsunky H. et.al. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions//Nature Immunol. 2002. № 3. P.1135–1141.
48. Yang R.B., Mark M.R., Gray A. et.al. Toll-like receptor – 2 mediates lipopolysaccharide induced cellular signaling//Nature. 1998. № 395. P. 284–288.
49. Kadowaki N., Ho S., Anonenko S. et.al. Subsets of human dendritic precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens //J.Exp.Med. 2001. № 194. P. 863–869.
50. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity//Nature Rev. Immunol. 2001. № 1. P. 135–145.

51. Jarrossay D., Napolitani G., Colonna M. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells//*Eur.J.Immunol.* 2001. № 31. P. 3388–3393.
52. Barton G.M., Medzhitov R. Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors//*Curr.Opin.Immunol.* 2002. № 14. P. 380–383.
53. Pasare C., Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity// *Adv Exp Med Biol.* 2005. № 560: 11–8.
54. Sieling P.A., Modlin R.L. Toll-like receptors: mammalian laste receptors for a smorgasbord of microbial invaders//*Curr.Opin.Microbiol.* 2002. № 5. P. 70–75.
55. Wagner H. Interactions between bacterial CpG-DNA and TLR9 bridge innate and adaptive immunity//*Curr.Opin.Microbiol.* 2002. № 5. P. 62–69.
56. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors//*Annu.Rev.Immunol.* 2003. № 21. P. 335–376.
57. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the virtues of a non-clonal system of recognition//*Cell.* 1997. № 91. P. 295–298.
58. Pivarsi A., Bodai L., Rethi B. et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes// *International Immunol.* Vol. 15. № 6. P. 721–730.
59. Дубровская М.И., Мухина Ю.Г., Кафарская Л.И., Шумилов П.В. Современные представления о механизмах формирования иммунного ответа слизистой оболочки кишечника у детей раннего возраста//*Трудный пациент.* 2006. № 6. С. 3–8.
60. Wright S.D. Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity// *J.Exp. Med.* 1999. Vol. 189. № 4. P. 605–609.
61. Hoffmann J.A., Kafatos F.C., Janeway C.A. et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity//*Science.* 1999. № 284. P. 1313–1318.
62. Shizuo A., Kiyoshi T., Tsuneyasu K. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity//*Nature Immunol.* 2001. № 2. P. 675–680.
63. Hornung V., Rothenfusser S., Britsch S. et al. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cell and sensitivity to CpG Oligodeoxynucleotides//*J.Immunol.* 2002. № 168. P. 4531–4537.
64. Vasselon T., Detmers P.A. Toll receptors: a central element in innate immune responses//*Infec.Immun.* 2002. P. 1033–1041.
65. Sabroe I., Read R.C., Whyte M.K., Dockrell D.H. et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain// *J.Immunol.* 2003. № 126. P. 1630–1635.
66. Picker L.J., Kishimoto T.K., Smith C.W. et al. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin homing T-cells//*Nature.* 1991. № 349. P. 796–799.
67. Picker L.J., Martin R.J., Trumble A. et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory-effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites//*Eur. J.Immunol.* 1994. № 24. P. 269–277.
68. Warnock R.A., Askari S., Butcher E.C. et al. Molecular mechanisms of lymphocyte homing to peripheral lymph nodes//*J.Exp. Med.* 1998. № 187. P. 205–216.
69. Kim C.H., Rott L., Kunkel E.J. et al. Rules of chemokine receptor association with T cell polarization in vivo//*J.Clin.Invest.* 2001. № 108. P. 1331–1339.
70. Groves R.W., Ross E., Barker J.N. et al. Effect of in vivo interleukin-1 on adhesion molecule expression in normal human skin// *J.Invest.Dermatol.* 1992. № 98. P. 384–387.
71. Groves R.W., Kupper T.S. Leukocyte recruitment in cutaneous inflammation. In Peltz G (ed.)//*Leukocyte Recruitment in Inflammatory Disease.* New York: Springer Verlag. 1996. P. 71–84.
72. Shimizu Y., Newmann W., Gopal T.V. et al. Four molecular pathways of T-cell adhesion to endothelial cells: Roles of LFA-1, VCAM-1 and ELAM-1 and changes in pathway hierarchy under different activation conditions//*J.Cell Biol.* 1991. № 113. P. 1203–1212.
73. Janssen G.H., Tangelder G.J., Oude M.G. et al. Spontaneous leukocyte rolling in venules in intraumatized skin of conscious and anesthetized animals //*Am.J.Physiol.* 1994. № 267. P. 1199–1204.
74. Stein J.V., Cheng G., Stockton B.M. et al. L-selectin mediated leukocyte adhesion in vivo: microvillous distribution determines tethering efficiency, but not rolling velocity//*J.Exp.Med.* 1999. № 189. P. 37–50.
75. Varki A. Selectin ligands//*Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 1994. № 91. P. 7390–7397.
76. Feizi T. Carbohydrate ligands for the leukocyte endothelium adhesion molecules, selectins//*Results Probl. Cells Differ.* 2001. № 33. P. 201–223.
77. Ley K. Functions of selectins//*Results Probl. Cell Differ.* 2001. № 33. P. 177–200.
78. Bonfanti R., Furie B.C. PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells //*Blood.* 1989. № 73. P. 1109–1112.
79. McEver R.P., Beckstead J.H. GMP140, a platelet alpha granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel – Palade bodies//*J.Clin.Invest.* 1989. № 84. P. 92–99.
80. Cotran R.S., Gimbrone M.A. Induction and detection of a human endothelial activation antigen in vivo//*J.Exp.Med.* 1986. № 164. P. 661–666.
81. Bevilacqua M.P., Stengelin S. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1: An inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins// *Science.* 1989. № 243. P. 1160–1163.
82. Grabovsky V., Dvir O., Alon R. Endothelial chemokines destabilize L-selectin mediated lymphocyte rolling without inducing selectin shedding //*J.Biol.Chem.* 2002. № 277. P. 20640–20650.
83. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte endothelial adhesion molecules//*Blood.* 1994. № 84. P. 2068–2101.
84. Labow M.A., Norton C.R., Rumberger J.M. et al. Characterization of E-selectin-deficient mice: demonstration of overlapping function of the endothelial selectins//*Immunity.* 1994. № 1. P. 709–720.
85. Todder G., Nair X., Lee D. et al. BMS-190394 a selectin inhibitor, prevents rat cutaneous inflammatory reactions//*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. № 286. P. 1298–1304.
86. Jung U., Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin//*J.Immunol.* 1999. № 162. P. 6755–6762.
87. Collins R.G., Jung U., Ramirez M. et al. Dermal and pulmonary inflammatory disease in E-selectin and P-selectin double – null mice is reduced in triple – selectin – null – mice //*Blood.* 2001. № 98. P. 727–735.
88. Schon M.P., Krahn T., Schon M. et al. Efomycine M, a new specific inhibitor of selectin, impairs leukocyte adhesion and alleviates cutaneous inflammation//*Nat.Med.* 2002. № 8. P. 366–372.
89. Lechleitner S., Kunstfeld R., Messeritsch-Fanta C. et al. Peripheral lymph node addressing are expressed on skin endothelial cells// *J.Invest.Dermatol.* 1999. № 113. P. 410–414.
90. Hwang S.T., Fitzhugh D.J. Aberrant expression of adhesion molecules by Sesary cells: Functional consequences under physiologic shear stress conditions//*J.Invest.Dermatol.* 2001. № 116. P. 466–470.
91. Fors B.P., Goodarzi K., Andrian U.H. L-selectin shedding is independent of its subsurface structures and topographic distribution// *J.Immunol.* 2001. № 167. P. 3642–3651.
92. Condon T.P., Flournoy S., Sawjer G.J. et al. ADAM17 but not ADAM10 mediates tumor necrosis factor-alpha and L-selectin shedding from leukocyte membranes//*Antisense Nucl. Acid Drug Dev.* 2001. № 11. P. 107–116.
93. Zhao L.C., Edgar J.B., Dailey M.O. Characterization of the rapid proteolytic shedding of murine L-selectin//*Dev.Immunol.* 2001. № 8. P. 267–277.
94. Hafezi-Moghadam A., Ley K. Relevance of L-selectin shedding for leukocyte rolling in vivo//*J.Exp.Med.* 1999. № 189. P. 939–948.
95. Picker L.J., Michie S.A., Rott L.S. et al. A Unique phenotype of skin associated lymphocytes in humans: Preferential expression of the HECA-425 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites// *Am.J.Pathol.* 1990. № 136. P. 1053–1068.
96. Fuhlbrigge R.C., Kieffer J.D., Armerding D. et al. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSCL-1 expressed on skin-homing T cells //*Nature.* 1997. № 389. P. 978–981.

97. Springer T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm//*Cell*. 1994. № 76. P. 301–314.
98. Girard J.P., Springer T.A. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration//*Immunol.Today*. 1995. № 16. P. 449–457.
99. Kunstfeld R., Lechleitner S., Groger M. HECA-452+T cells migrate through superficial vascular plexus but not through deep vascular plexus endothelium//*J.Invest.Dermatol*. 1997. № 108. P. 343–348.
100. Berg E.L., Voshino T., Rott L.S. et.al. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1// *J.Exp.Med*. 1991. № 174. P. 1461–1466.
101. Austrup F., Vestweber D., Borges E. et.al. P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues.//*Nature*. 1997. № 385. P. 81–83.
102. Robert C., Kupper T.S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance//*N. Engl.J.Med*. 1999. № 341. P. 1817–1828.
103. Rott L.S., Rose J.R., Bass D. et.al. Expression of mucosal homing receptor alpha4beta7 by circulating CD4+ cells with memory for intestinal rotavirus//*J.Clin.Invest*. 1997. № 100. P. 1204–1208.
104. Berlin C., Berg E.L., Briskin M.J. et.al. Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1//*Cell*. 1993. № 74. P. 185–189.
105. Berlin C., Bargatze R.F., Campell J.J. et.al. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow// *Cell*. 1995. № 80. P. 413–422.
106. Reinhardt P.H., Elliot J.F., Kubes P. Neutrophils can adhere via alpha5beta1-integrin under flow conditions//*Blood*. 1997. № 89. P. 3837–3846.
107. Singbartl K., Thatte J., Smith M.L. et.al. A CD2-green fluorescence protein-transgenic mouse reveals very late antigen-4-dependent CD8+ lymphocyte rolling in inflamed venules//*J.Immunol*. 2001. № 166. P. 7220–7226.
108. Schon M.P., Ruzicka T. Psoriasis: The plot tickens//*Nat.Immunol*. 2001. № 2. P. 91.
109. Homery B., Aleniy H., Muller A. et.al. CCL27 – CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation//*Nat.Med*. 2002. № 8. P. 157–165.
110. Dustin M.L., Rothlein R., Springer T. Induction by IL-1 and interferon gamma: Tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1)//*J.Immunol*. 1986. № 137. P. 245–250.
111. Griffiths C.M., Voorhees J.J., Nickoloff B.J. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: Modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor//*J.Am.Acad.Lermatol*. 1989. № 20. P. 617–629.
112. Grabbe S., Varga G., Beissert S. et.al. $\beta 2$ integrins are required for skin homing of primed T cells but not for priming naïve T cells// *J.Clin. Invest*. 2002. № 109. P. 183–192.
113. Groves R.W., Ross E.L., Barker J.N. et.al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Expression in normal and diseased skin and regulation in vivo by interferon gamma//*J.Am.Acad.Dermatol*. 1993. № 29. P. 67–72.
114. Barker J., Sarma V., Mitra R.S. et.al. Marked synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte – derived molecules and chemotactic factors//*J.Clin. Invest*. 1990. № 85. P. 605–608.
115. Petzelbauer P., Pober J.S., Keh A. et.al. Inducibility and expression of microvascular endothelial adhesion molecules in lesional, perilesional, and uninvolved skin of psoriatic patients//*J.Invest. Dermatol*. 1994. № 103. P. 300–305.
116. Strauch W., Mueller R.C., Li X.Y. et.al. Integrin αE (CL103) $\beta 7$ mediates adhesion to intestinal microvascular endothelial cell lines via an E-cadherin-independent interaction//*J.Immunol*. 2001. № 166. P. 3506–3514.
117. De Vries I.M., Langeveld-Wildschut E.G., van Reijssen F.C. et.al. Nonspecific T-cell homing during inflammation in atopic dermatitis: Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen and integrin $\alpha E\beta 7$ on skin-infiltrating T cells//*J. Allergy Clin. Immunol*. 1997. № 100. P. 694–701.
118. Barnes P.J. Nuclear factor kB //*Int.J.Biochem.Cell Biol*. 1997. № 29. P. 867–870.
119. Zhang F.X., Kirschning C.J., Mancinelli R. et.al. Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor kappa β through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes//*J.Biol.Chem*. 1999. № 274. P. 7611–7614.
120. Von Andrian U.H., Mackay C.R. T-cell function and migration // *N.Engl.J.Med*. 2000. № 343. P. 1020–1034.
121. Davis M.M., Bjorkman P.G. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition//*Nature*. 1988. P. 335–344.
122. Le Cros G., Ben-Sasson S.Z., Seder R. et. al. Generation of interleukin-4 (IL-4) – producing cells in vivo and in vitro: IL-2 and IL-4 are required for in vitro generation of IL-4 producing cells//*J.Exp. Med*. 1990. № 172. P. 921–929.
123. Kupper T.S. Immune and inflammatory process in cutaneous tissues: mechanisms and speculations//*J.Clin.Invest*. 1991. № 87. P. 753.
124. Rocken M., Urban J., Sevach E.M. et. al Antigen-specific activation, tolerization, and reactivation of the interleukin-4 pathway in vivo// *J.Exp.Med*. 1994. № 179. P. 1885–1893
125. Breit S., Steinhoff M., Blaser K. et. al. A strict requirement of interleukin-4 for interleukin-4 induction in antigen – stimulated human memory T-cells //*Eur.Immunol*. 1996. № 26. P. 1860–1865.
126. Sornasse T., Larenas P.V., Davis K.A. Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naïve human neonatal CD4+ T cells, analysed at the single-cell level//*J.Exp.Med*. 1996. № 184. P. 473–483.
127. Lee R.T., Briggs W.H., Cheng G.C. et.al. Mechanical deformation promotes secretion of IL-1alpha and IL-1 receptor antagonist// *J.Immunol*. 1997. № 159. P. 5084–5088.
128. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor kB- a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases//*N.Engl.J.Med*. 1997. № 336. P. 1066–1071.
129. Himmelrich H., Para-Lopes C., Tacchini-Cottiert F. et.al. The IL-4 rapidly produced in BALB/c mice after infection with Leishmania major down-regulates IL-12 receptor beta-a chain expression on CD4+ cells resulting in a state of unresponsiveness to IL-12//*J.Immunol*. 1998. № 161. P. 6156–6163/
130. Robinson D., Shibuya K., Mui A. et.al. IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and NFkappaB//*Immunity*. 1997. № 7. P. 571–581.
131. Murphy K.M., Ouyang W., Farrar J.D. Signaling and transcription in T helper development//*Annu.Rev.Immunol*. 2000. № 18. P. 451–494.
132. Farber J.M. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes// *J.Leukoc Biol*. 1997. № 61. P. 246–257.
133. Campbell J.J., Bowman E.P., Murphy K. et.al 6-C-kine(SLC), a lymphocyte adhesion-triggering chemokine expressed by high endothelium, is an agonist for the MIP-3 beta receptor CCR7//*J.Cell Biol*. 1998. № 141. P. 1053–1059.
134. Campbell J.J., Haraldsen G., Pan J. et.al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells // *Nature*. 1999. № 400. P. 776–780.
135. Fitzhugh D.J., Naik S., Caughman S.W. et.al. Cutting edge: CC chemokine receptor 6 is essential for arrest of a subset of memory T cells in activated dermal microvascular endothelial cells under physiologic flow conditions in vitro //*J.Immunol*. 2000. № 165. P. 6677–6681.
136. Sallusto F., Mackay C.R., Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses// *Rev.Immunol*. 2000. № 18. P. 593–620.
137. Reiss Y., Proudfoot A.E., Power C.A. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell attracting chemokine (CNACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin//*J.Exp. Med*. 2001. № 194. P. 1541–1547.
138. Colantonio L., Iellen A., Singaglia F. et.al. Skin-homing CLA+ T cells and regulatory CL25+ T cells represent major subsets of human peripheral blood memory T cells migrating in response to CCL.// *Eur.J.Immunol*. 2002. № 32. P. 3506–3514.

139. Biedermann T., Schwarzler C., Lametschwanner G. et.al. Targeting CLA/E-selectin interactions prevents CCR4 mediated recruitment of human Th2 memory cells to human skin in vivo//*Eur. J.Immunol.* 2002. № 32. P. 3171–3180.
140. Ferenczi K., Fuhlbrigge R.C., Pinkus J. et.al. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma//*J.Invest.Dermatol.* 2002. № 119. P. 1405–1410.
141. Rosette C., Karin M. Ultraviolet light and osmotic stress activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors//*Science.* 1996. № 274. P. 1194–1197.
142. Sallusto F., Mackay C.R., Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells//*Science.* 1997. № 277. P. 2005–2007.
143. Bonecchi R., Bianchi G., Bordignon P.P. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s //*J.Exp.Med.* 1998. № 187. P. 129–134.
144. D'Ambrosio D., Iellem A., Bonecchi R. et.al.// Selective up-regulation of chemokine receptors CCR4 and CCR8 upon activation of polarized human type 2 Th cells//*J.Immunol.* 1998. № 161. P. 5111–5115.
145. D'Ambrosio D., Albanesi C., Lang R. et.al. Quantitative differences in chemokine receptor engagement generate diversity in integrin-dependent lymphocyte adhesion//*J.Immunol.* 2002. № 169. P. 2303–2312.
146. Loetscher P., Ugucioni M., Bordoli L. CCR5 in characteristic of Th1 lymphocytes//*Nature.* 1998. № 391. P. 344–345.
147. Zingoni A., Soto H., Hedrick J.A. et.al. The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1 cells//*J.Immunol.* 1998. № 161. P. 547–551.
148. Imai T., Nagira M., Takagi S. et.al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation regulated chemokine and macrophage-derived chemokine//*Int.Immunol.* 1999. № 11. P. 81–82.
149. Butcher E.C., Picker L.J. Lymphocyte homing and homeostasis//*Science.* 1996. 272. P. 60–66.
150. Biedermann T., Knelling M., Mailhammer R. et.al. Mast cells control neutrophil recruitment during T-cell mediated delayed — type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2 //*J.Exp.Med.* 2000. № 192. P. 1441–1452.
151. Marshall J.S., McCurdy J.D., Olynch T. Toll-like receptor mediated activation of mast cells: implications for allergic disease//*Int. Arch.Allergy Immunol.* 2003. № 132. P. 87–97.
152. McCurdy J.D., Olynch T., Maher L.H. et.al. Cutting edge: distinct Toll-like receptor-2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells//*J.Immunol.* 2003. № 170. P. 1625–1629.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АУТОАНТИТЕЛА И ОЦЕНКА ИХ РОЛИ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Н.В. МАХНЕВА, В.А. МОЛОЧКОВ, Л.В. БЕЛЕЦКАЯ

Circulating autoantibodies and theirs role in the pathogenesis of paraneoplastic autoimmune pemphigus

N.V. MAHNEVA, V.A. MOLOCHKOV, L.V. BELETSKAYA

Журнал «Вестник дерматологии и венерологии»

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов Минздравсоцразвития

Представлены результаты исследования циркулирующих аутоантител с применением метода непрямой иммунофлюоресценции у больных аутоиммунной пузырчаткой, в том числе паранеопластического генеза. В крови больных паранеопластической пузырчаткой выявлены аутоантитела класса IgG к структурам многослойного плоского эпителия и телец Гассала, а также к антигенам паренхиматозных органов, таких как сердце и печень. Обнаружение при аутоиммунной пузырчатке «дополнительных» антител, в частности, к антигенам дисков поперечнополосатой мускулатуры, капилляров миокарда, соединительнотканнных структур печени и к ядрам гепатоцитов, является серьезным поводом для проведения более тщательного обследования больного с целью исключения неопластического процесса.

Ключевые слова: метод непрямой иммунофлюоресценции, циркулирующие аутоантитела, аутоиммунная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка.

Abstract: Skin is a multi-component tissue associated with the immune system and performing mostly the barrier function. Epidermis and dermis cells take part in the protection against penetration of foreign bacteria and in case of injuries. The article provides data on skin cells forming a system of congenital and adaptive immunity and their functions.

Key words: keratinocytes, lymphocytes, chemokines, congenital immunity, adaptive immunity.

Паранеопластическая пузырчатка — достаточно редкий приобретенный аутоиммунный буллезный дерматоз, протекающий на фоне неоплазии с широким спектром клинических проявлений [1–5]. По нашим данным, в общей структуре аутоиммунной пузырчатки ее сочетание с неопластическим процессом составляет 6,1% [6]. Клинические проявления паранеопластической пузырчатки не зависят от пола, возраста больного, органного происхождения опухоли и стадии злокачественного процесса. Это находит подтверждение в опубликованных работах и других авторов [3]. Согласно многочисленным наблюдениям, в большинстве случаев данный буллезный дерматоз сочетается с лимфопролиферативными неоплазиями, тимомой, саркомой, карциномой и солидными раками различных локализаций [1, 3, 7, 8, 9]. По нашим наблюдениям, у 8 пациентов паранеопластическая пузырчатка возникла на фоне рака легкого, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки и шейки матки, у 2 пациентов — на фоне полихимиотерапии по поводу меланомы

и рака легкого с метастазами [8]. Одни авторы [10–12] считают, что сочетание pemphigus — cancers является случайным, другие [13, 14] предполагают, что нарушение состояния иммунной системы организма, наблюдающееся при развитии неоплазий и особенно гемопатий, может быть предрасполагающим фактором для возникновения буллезного дерматоза. Клетки лимфогенной опухоли могут самостоятельно секретировать аутоантитела к белкам межклеточной субстанции, определяя развитие заболевания [15, 16]. На основании этих данных ряд авторов [4] высказали предположение об идентичности специфических аутоантител при аутоиммунных буллезных заболеваниях разной природы. Некоторые авторы объясняют развитие данной болезни распространением определенного «скрытого» эпитопа — антигенов тканей, в которых хроническое воспаление в зоне дермоэпидермального соединения приводит к демаскировке эпитопа и появлению новых иммуногенных свойств у антигенов, запускающих гуморальный ответ [3, 4]. Несмотря на споры о механизмах продукции аутоантител различными опухолями, в настоящее время существование паранеопластической пузырчатки как само-

стоятельного заболевания не вызывает сомнения. Присутствие циркулирующих аутоантител в крови и их патогенетическая роль впервые продемонстрированы экспериментально G. Anhalt и соавт. [1], а в дальнейшем подтверждены и другими авторами [3, 17, 18]. Установлено, что аутоантитела больных паранеопластической пузырчаткой специфичны для антигенов многих видов эпителия. Они связываются не только с антигенами межклеточного пространства эпидермиса человека и мыши, пищевода кролика и обезьяны, как у больных вульгарной пузырчаткой, но и с антигенами покровного эпителия мочевого пузыря, тонкой и толстой кишки, верхних дыхательных путей и антигенами паренхиматозных тканей, в которых присутствуют десмосомы, таких как ткани печени, почек, гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [8, 17–21]. Антигенами-мишенями могут являться полипептиды, относящиеся к семейству кадгеринов (десмоглеин I и десмоглеин 3 — соответственно антигены-мишени листовидной и вульгарной пузырчатки) и плакинов (десмоплакин I, десмоплакин II, энвоплакин, периплакин и антиген буллезного пемфигоида) [1, 3, 22, 23]. Этим объясняется сходство иммуноморфологической картины при исследовании криостатных срезов кожи больных паранеопластической пузырчаткой и пузырчаткой иного генеза. Фиксированные иммуноглобулины G (IgG) и C3-компонент комплемента выявляются в межклеточных пространствах многослойного плоского эпителия, а в ряде случаев и в зоне базальной мембраны эпидермиса.

В настоящей работе представлены результаты исследования сыворотки больных, страдавших различными формами аутоиммунной пузырчатки. Целью работы явилось сравнительное изучение особенностей циркулирующих аутоантител и их роли в развитии паранеопластической пузырчатки.

Материал и метод

Работа выполнена на основании клинического обследования и исследования сыворотки 38 больных аутоиммунной пузырчаткой, в том числе 27 — вульгарной пузырчаткой, 6 — паранеопластической, 2 — себорейной, 2 — листовидной и 1 — вегетирующей. Использовали метод непрямой иммунофлюоресценции [24]. При изучении циркулирующих в крови антител криостатные срезы готовили из тканей кожи человека и ряда видов лабораторных животных (мыши, крысы, кролика, обезьяны), поскольку аутоантитела при аутоиммунной пузырчатке могут образовываться в том числе к тканеспецифическим антигенам, имеющимся в органах большинства видов млекопитающих [25, 26]. Различия в реакциях на срезах разных видов животных носили лишь количественный характер. Наиболее чувствительными в наших опытах оказались ткани губы крысы и пищевода кролика. Дополнительно сыворотки больных исследовали на криостатных срезах тимуса

ребенка или кролика, поскольку известно, что при аутоиммунной пузырчатке антитела могут реагировать также с антигенами межклеточной субстанции телец Гассала тимуса человека и животных [27].

Криостатные нефиксированные срезы толщиной 5 мкм тщательно промывали в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS), pH 7,0–7,4, в течение 10 мин., после чего обрабатывали исследуемой немеченой сывороткой. Сыворотку применяли в максимально большом числе разведений, которое давало четкую положительную реакцию. Обработку срезов проводили во влажной камере при комнатной температуре в течение 45–60 мин. Затем срезы промывали в течение 3–5 мин. PBS (pH 7,0–7,4), обрабатывали меченой сывороткой против IgG в течение 30 мин., вновь промывали 3–5 мин. PBS и заключали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. Одновременно ставили положительный и отрицательный контроли. В качестве отрицательного контроля использовали нормальную сыворотку (человека или животного) в тех же разведениях и инкубировали на срезе в течение такого же времени, что и испытуемую сыворотку. В качестве положительного контроля использовали сыворотку, заведомо содержащую антитела к изучаемому антигену.

Диагнозы были установлены на основании комплексного клинико-лабораторного обследования больных, включая гистологическое, иммунологическое и иммуногистохимическое исследования. В случаях пузырчатки паранеопластического генеза и сочетания ее с неоплазией проводили дополнительное обследование больных у онколога.

Результаты и их обсуждение

У больных аутоиммунной пузырчаткой титр циркулирующих аутоантител к антигенам межклеточной субстанции многослойного плоского эпителия составлял от 1:5 до 1:10 240 независимо от клинических форм ее проявления, причем реакция определялась во всех слоях эпителия. Антитела выявляли к антигенам дифференцированных и слабодифференцированных слоев эпидермиса и волосных фолликулов, а также к антигенам межклеточной субстанции телец Гассала тимуса человека и кролика (рис. 1 а, б). В ряде случаев (при себорейной пузырчатке) наиболее выраженную фиксацию аутоантител наблюдали в зернистом слое (рис. 1 в). Все сыворотки больных содержали аутоантитела, относящиеся к классу иммуноглобулина G. Это свидетельствует о патогенетической роли IgG при пузырчатке независимо от форм ее проявления.

Из 38 исследованных образцов сыворотки больных пузырчаткой циркулирующие аутоантитела обнаружены в 25 (65,8%), что совпадает с данными других авторов [25, 28, 29]. При активном патологическом процессе не всегда можно обнаружить циркулирующие аутоантитела. У 5 больных выявлены

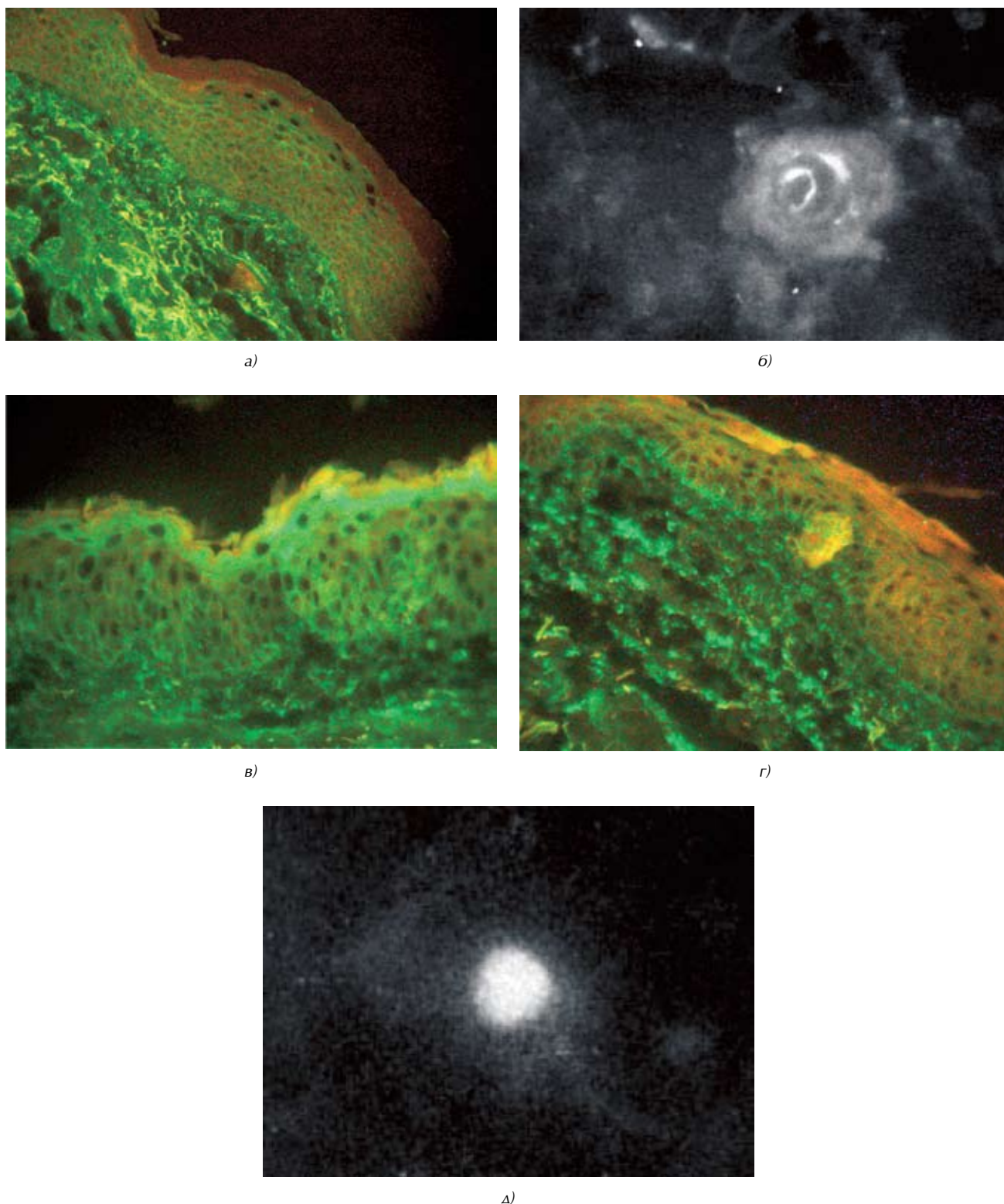


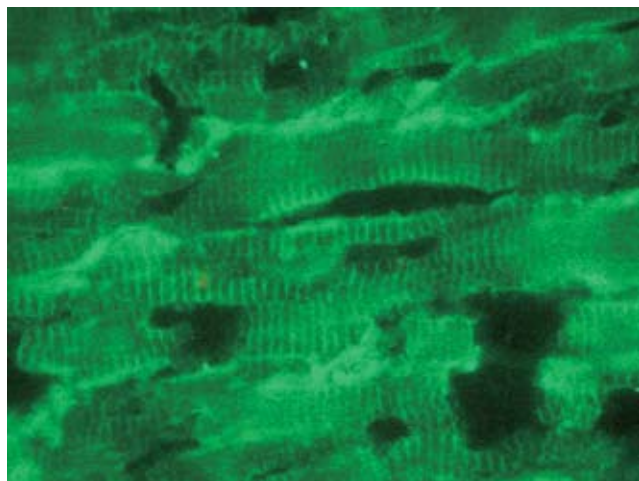
Рис. 1. Определение циркулирующих аутоантител в сыворотке крови больных аутоиммунной пузырчаткой
a, б — обработка сывороткой больной вульгарной пузырчаткой. Реакция в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса (*a*) и телец Гассалья (*б*): *a* — срез кожи практически здорового человека; *б* — срез тимуса ребенка; *в* — криостатный срез кожи практически здорового человека, обработанный сывороткой больного себорейной пузырчаткой. Реакция в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса с наиболее выраженной реакцией в зернистом слое; *г, д* — обработка сывороткой больного паранеопластической пузырчаткой. Реакция в зоне базальной мембраны и межклеточной субстанции эпидермиса (*г*) и в зоне цитоплазмы миоидной клетки (*д*): *г* — срез кожи практически здорового человека; *д* — срез тимуса кролика.

аутоантитела не только к антигенам межклеточной субстанции, но и к антигенам базальной мембраны эпидермиса (рис. 1 *з*), а также к антигенам миоидных клеток тимуса (рис. 1 *д*) и изотропным дискам скелетной мускулатуры в разведении 1:10–1:320. У 3 больных аутоантитела к межклеточной субстанции не выявлялись, однако отмечалась интенсивная выработка их к различным другим структурным элементам эпидермиса и дермы в разведении 1:20–1:80.

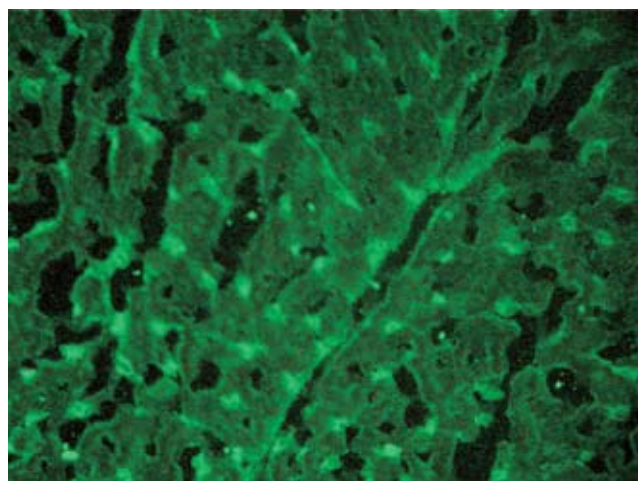
Примечательно, что в большинстве случаев «дополнительные» антитела были выявлены при пузырьчатке паранеопластического генеза. Учитывая, что при данной патологии антигеном-мишенью является комплекс полипептидов, а сыворотки больных паранеопластической пузырьчаткой способны

связываться с антигенами не только многослойного плоского эпителия, но и паренхиматозных тканей, в которых присутствуют десмосомы, в дальнейшем с целью обнаружения «дополнительных» антител в сыворотке крови больных паранеопластической пузырьчаткой были использованы криостатные срезы печени крысы и сердца быка. У всех 6 обследованных больных были выявлены аутоантитела к антигенам дисков поперечнополосатой мускулатуры (рис. 2 *а*), капилляров миокарда (рис. 2 *б*), соединительнотканых структур печени (рис. 2 *в*) и к ядрам гепатоцитов (рис. 2 *г*). Титр аутоантител варьировал от 1:10 до 1:320.

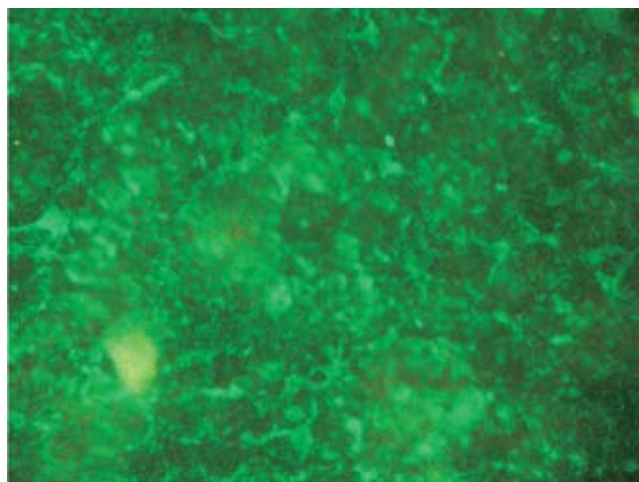
В качестве контроля были исследованы сыворотки больных вульгарной пузырьчаткой, в которых обнаружены антитела к антигенам капилляров ми-



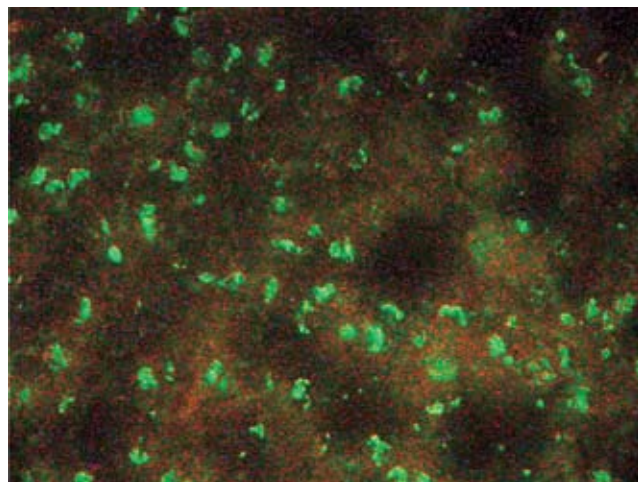
а)



б)



в)



г)

Рис. 2. Определение «дополнительных» антител в сыворотке крови больных паранеопластической пузырьчаткой
а, б — срезы сердца быка: *а* — реакция в дисках поперечнополосатой мускулатуры (водная иммерсия), *б* — реакция в капиллярах миокарда (поперечный срез); *в, г* — срезы печени крысы: *в* — реакция в структурах соединительной ткани; *г* — реакция в ядрах клеточных элементов (гепатоцитах).

окарда (рис. 3 а) и антигенам базальной мембраны гепатоцитов (рис. 3 б). Антитела к антигенам дисков поперечнополосатой мускулатуры сердца или отсутствовали (рис. 3 в), или определялись в низких титрах (1:5–1:10) и только в некоторых мышечных волокнах (рис. 3 г).

Наличие широкого спектра аутоантител при паранеопластической пузырьчатке свидетельствует о вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов, что объясняет высокий процент смертности при данной форме патологии. По сведениям ряда авторов, частота смертности при современных методах лечения составляет 75–80% в результате дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [17, 30]. В то же время необходимо отметить, что наличие «дополнительных» антител при

вульгарной пузырьчатке паранеопластического генеза еще раз подтверждает серьезность этой патологии как угрожающего жизни заболевания.

Таким образом, наличие «мозаики» антител при сочетании пузырьчатки с неопластическим процессом позволяет рассматривать паранеопластическую пузырьчатку как мультиорганный синдром. Это подтверждает и мнение ряда авторов [3, 4]. Выявление антител к структурным элементам того или иного органа или системы является весомым аргументом для тщательного обследования больного с целью исключения неопластического процесса.

Мы наблюдали случай аутоиммунной пузырьчатки, развившейся на фоне рака почки, при котором выявление антител предшествовало обнаружению опухоли.

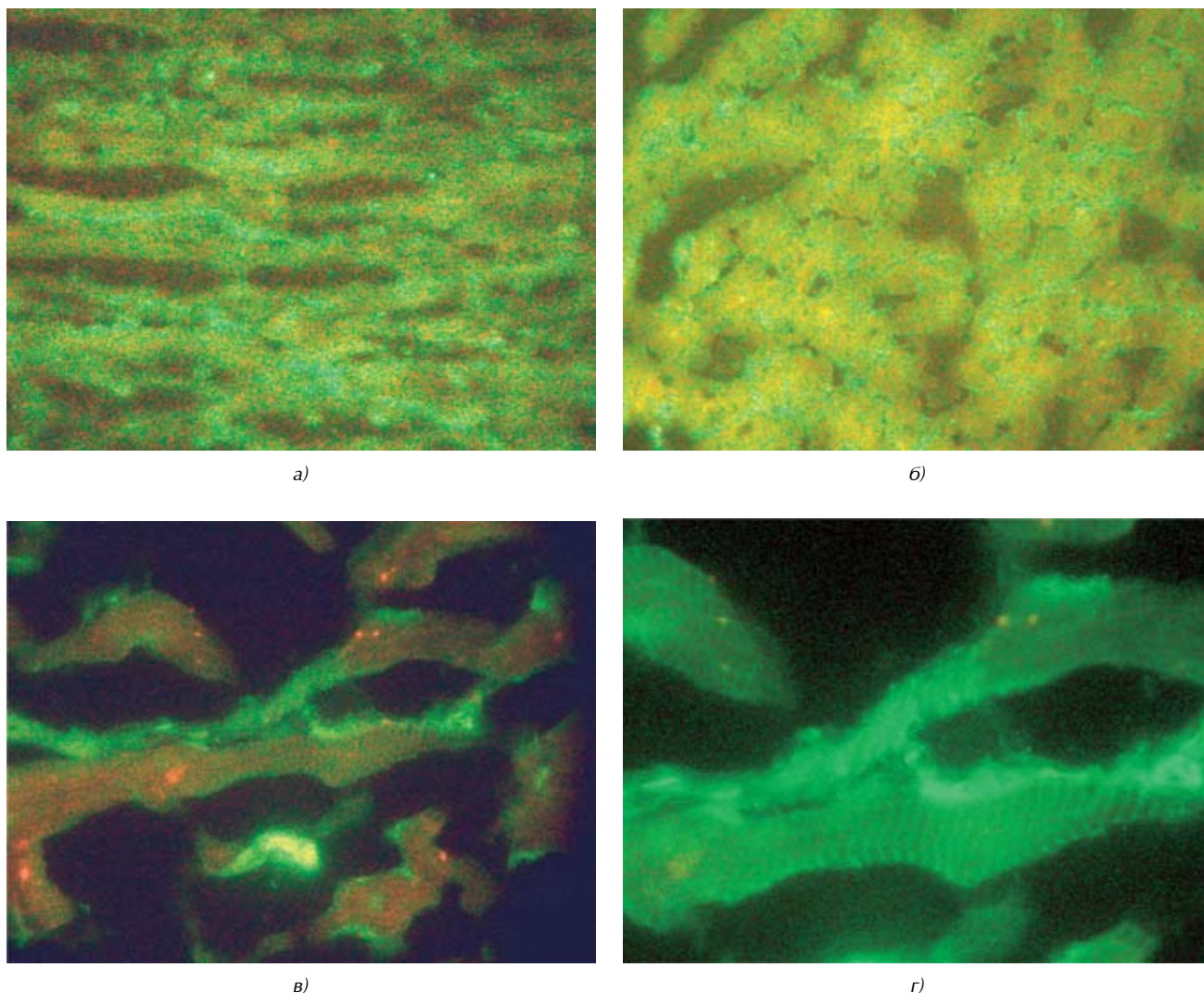


Рис. 3. Определение «дополнительных» антител в сыворотке крови больных вульгарной пузырьчаткой а – срез сердца быка. Реакция в капиллярах миокарда (продольный срез); б – срез печени крысы. Реакция к антигенам базальной мембраны гепатоцитов; в, г – срез сердца быка. Антитела к дискам поперечнополосатой мускулатуры практически отсутствуют (в) и выявляются только под водной иммерсией в некоторых мышечных волокнах (г).

Больной С., 47 лет, болен около 2 лет. Впервые высыпания в виде эрозивных дефектов возникли на слизистой оболочке полости рта в области десен. Стоматологом диагностирован язвенный гингивит. На фоне терапии по поводу гингивита патологический процесс распространился на кожу волосистой части головы, лица и туловища. В 1991 г. с предварительным диагнозом: вульгарная пузырчатка больной был госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ. Диагноз подтвержден цитологическим (обнаружены акантолитические клетки) и гистологическим (выявлен внутриэпидермальный надбазальный пузырь) исследованиями. На фоне глюкокортикостероидной терапии (максимальная доза преднизолона 100 мг в сутки) произошла полная эпителизация эрозий, после чего больной был выписан из стационара (рекомендуемая доза преднизолона 50 мг). В течение последующих 10 мес. доза преднизолона была снижена до поддерживающей (20 мг в сутки). Однако у больного вновь появились единичные эрозивные дефекты на слизистой оболочке десен, по поводу которых в течение последующего года к лечению периодически присоединяли азатиоприн в дозе 150 мг в сутки. Клинически видимых изменений со стороны кожного покрова не наблюдали. В марте 1993 г. патологический процесс распространился на кожу волосистой части головы. Дерматологом по месту жительства доза преднизолона была увеличена до 70 мг в сутки, на фоне которой произошла полная эпителизация эрозий на слизистой оболочке полости рта с прекращением высыпаний на коже. В последующем доза препарата была снижена до 40 мг, однако высыпания на коже волосистой части головы сохранялись, в связи с чем больной был вновь госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ (19.05.1993 г.).

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, слабость, недомогание. Локальный статус: процесс локализуется на коже волосистой части головы в теменной и затылочной областях; представлен эрозивными дефектами, покрытыми сухими плотно-прилегающими серозно-гнойными корками размером от 1,5×2,0 до 3,0×4,0 см в диаметре. Симптом Никольского — положительный. Видимые слизистые — интактны. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий обнаружены акантолитические клетки.

При комплексном обследовании выявлены хронический гастрит, спленомегалия, хронический двусторонний гнойный гайморит, миопия левого глаза, периодонтит. На момент обследования данных, свидетельствующих о паранеопластическом процессе, не получено.

Для уточнения природы патологического процесса и выяснения причины его столь упорного течения на фоне иммуносупрессивной терапии

было проведено иммунологическое и иммуноморфологическое исследования.

При морфологическом исследовании криостатных срезов клинически интактного участка кожи обнаружены акантолиз, внутриэпидермальный пузырь, вакуолизация клеток базального слоя с участками его разрушения. При обработке криостатных нефиксированных срезов сыворотками против основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) и С3-компонента комплемента установлено присутствие связанного с тканью IgG на поверхности кератиноцитов преимущественно базального слоя и в межклеточном пространстве шиповатого слоя с секвестрацией его на поверхности кожи.

Сыворотка больного была исследована методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстратов криостатных срезов пищевода и тимуса кролика, а также сердца быка. Выявлены циркулирующие аутоантитела к антигенам десмосомального аппарата (син. межклеточная субстанция) в разведении 1:64, а также антитела к антигенам соединительной ткани пищевода, миоидных клеток тимуса и дисков поперечнополосатой мускулатуры сердца быка в разведении 1:40.

Наличие циркулирующих аутоантител и фиксированных иммунных комплексов в межклеточных пространствах многослойного плоского эпителия, телец Гассалья тимуса и эпидермиса подтвердило у больного аутоиммунное происхождение буллезного дерматоза — вульгарную пузырчатку.

Учитывая течение основного заболевания и наличие сопутствующей патологии, к ежедневному приему 40 мг преднизолона были присоединены пенициллин по 6 000 000 ЕД в сутки внутримышечно (с учетом посева и чувствительности к антибиотикам) и промывание гайморовых пазух раствором фурациллина с введением 2 мл фулгента. На фоне терапии часть эрозивных дефектов эпителизовалась, свежие высыпания не появлялись. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией применения преднизолона в поддерживающей дозе 40 мг в сутки.

Спустя месяц после выписки у пациента на фоне нарастающей слабости, общего недомогания, периодически возникающих ноющих болей в области поясницы появились свежие буллезные элементы с образованием обширных эрозивных поверхностей на коже туловища и волосистой части головы. Больной вновь был госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ, где ему была увеличена доза преднизолона до 125 мг в сутки и назначено проведение 5 сеансов плазмафереза (общий объем удаленной плазмы составил 1750 мл). В дальнейшем на фоне снижения дозы преднизолона до 75 мг в сутки был присоединен азатиоприн в дозе 100 мг. В результате проводимой терапии произошла полная эпителизация эрозий, на коже

волосистой части головы сохранялись лишь единичные сухие корочки.

В процессе дальнейшего клинико-лабораторного обследования изменений со стороны клинического и биохимического анализов крови и мочи не наблюдалось. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена картина рака правой почки без признаков поражения лимфатических узлов брюшной полости. Больной переведен в Московскую областную онкологическую больницу.

В литературе описан подобный случай развития паранеопластической пузырчатки до клинического выявления опухоли [3]. По-видимому, опухоли и аутоиммунные буллезные дерматозы представляют собой два процесса, которые имеют сходные механизмы развития нарушений иммунной системы. Аутоантитела при аутоиммунных буллезных дерматозах, не связанных с неоплазиями, всегда имеют строго специфическую направленность к определенной структуре ткани. При развитии неопластического процесса возникают антитела, которые направлены к широко представленным антигенам тканевых структур разных органов и систем. Учитывая возможность при развитии опухоли выработки в организме пациента широкого спектра антител, выявление их в сыворотке крови больных аутоиммунными буллезными дерматозами является серьезным поводом для проведения более тщательного обследования с целью исключения неопластического генеза заболевания.

Литература

- Anhalt G.J., Kim S., Stanley J.R., Korman N.J., Jabs D.A., Kory M., Izumi H., Rattie H.III, Mutasim D., Ariss-Abdo L., Labib R.S. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia //N.Engl.J.Med. 1990. Vol. 323. P. 1729–1735.
- Bowen G.M., Peters N.T., Fivenson D.P., Su L.D., Nousari H.C., Anhalt G.J., Cooper K.D., Stevens S.R.I. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus//Arch.Dermatol. 2000. Vol. 136. P. 652–656.
- Lane J.E., Woody C., Davis L.S., Guill M.F., Jerath R.S. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (paraneoplastic pemphigus) in a child: case report and review of the literature//Pediatrics, 2004. Vol. 14. P. E513–E516.
- Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D., Shultz L.D., Shields M.C., Ruben B.S., Webber R.J., Pittelkow M.R., Lynch P.J., Grando S.A. Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanism of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome//Arch.Dermatol. 2001. Vol. 137. P. 193–206.
- Tilakarathne W., Dissanayake M. Paraneoplastic pemphigus: a case report and review of literature//Oral Dis. 2005. Vol. 11, № 5. P. 326–9.
- Махнева Н.В., Нефедова Е.Д., Понаморев А.Г., Молочков В.А. Заболеваемость и клинико-морфологические особенности аутоиммунных буллезных дерматозов у жителей Московской области//Материалы научно-практической конференции дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии», 2008, 28–29 мая. С. 31–33.
- Самцов А.В., Белоусова И.Э. Паранеопластическая пузырчатка, индуцированная саркомой из фолликулярных дендритических клеток, возникшей на фоне опухоли Кастанеллы//Вестн. дермат. 2004. № 1. С. 37–39.
- Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Паранеопластическая пузырчатка: клиническое и иммунопатологическое исследования//Альманах клин. мед. Т. IX «Пролиферативные заболевания кожи», М.: 2006. С. 67–72.
- Chorzelski T.P., Hashimoto T., Korman N.J., Jablonska S., Kozłowska A., Ismail M., Rywik H. Atypical pemphigus associated with malignant thymoma and autoimmune response restricted to 170 kD antigen: is it a variant of paraneoplastic pemphigus? //Eur. J.Dermatol. 1995. Vol. 5, № 1. P. 31–35.
- Kaplan R.P., Callen J.P. Pemphigus associated diseases and induced pemphigus//In: Clinics in Dermatology (A.R.Ahmed, Ed.). J.B.Lippincott, Philadelphia, 1983. Vol. 1. P. 42–71.
- Korman N. Pemphigus//J.Am.Acad.Dermatol. 1988. Vol. 18. P. 1219–1238.
- Razaque A. Pemphigus: current concepts//Ann.Intern.Med. 1980. Vol. 92. P. 396–405.
- Fournier S., Frank N., Bonacini F., Weil B., Crepy M.N., Bournerias I., Guillemette J., Gorin I., Lessana-Leibowitch M., Escande J.P. Un nouveau cas de pemphigus paraneoplasique//Ann. Dermatol.Venereol. 1992. P. 848–850.
- Younis J., Ahmed A.R. The relationship of pemphigus to neoplasia// J.Am.Acad.Dermatol. 1990. Vol. 23. P. 498–502.
- Barnadas M.A., Gelpi C., Rodriguez J.L., Gonzalez M.J., de Moragas J.M. Pemphigus vulgaris and squamous cell carcinoma of the lung//J.Am.Acad.Dematol. 1989. Vol. 21. P. 793–795.
- Saikia N.K. Extraction of pemphigus antibodies from a lymphoid neoplasm and its possible relationship to pemphigus vulgaris// Br.J.Dermatol. 1972. Vol. 86. P. 411–414.
- Fullerton S.H., Woodley D.T., Smoller B.R., Anhalt G.L. Paraneoplastic pemphigus with autoantibody deposition in bronchial epithelium after autologous bone marrow transplantation //JAMA, 1992. Vol. 267, № 11. P. 1500–1502.
- Helou J., Allbritton J., Anhalt G.J. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus// J.Am.Acad.Dermatol. 1995. Vol. 32, № 3. P. 441–447.
- Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Паранеопластическая пузырчатка: аутоантитела и фиксированные иммунные комплексы//Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 16–20 апреля, 2007. С. 149–150.
- Horn T.D., Anhalt G.J. Histologic feature of paraneoplastic pemphigus//Arch.Dermatol. 1992. Vol. 128. 1091–1095.
- Liu A.Y., Valenzuela R., Helm T.N., Camisa C., Melton A.L., Bergfeld W.F. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus//J.Am.Acad.Dermatol. 1993. Vol. 28. P. 696–699.
- Chorzelski T.P., Hashimoto T., Nishikawa T., Ebihara T., Dmochowski M., Ismail M., Jablonska S. Unusual acantholytic bullous dermatosis associated with neoplasia and IgG and IgA antibodies against bovin desmocolins I and II //J.Am.Acad.Dermatol. 1994. Vol. 31, № 2 Pt 2. P. 351–355.
- Vaillant L. Le pemphigus: maladie auto-immune, mecanismes d'expression //Ann.Dermatol.Venereol. 1991. Vol. 118. P. 443–446.
- Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии. В кн. Иммунолюминесценция в медицине. Под ред. Е.Н. Левиной. М.: Медицина, 1977. С. 145–183.
- Глухенький Б.Т., С.А. Грандо. Иммунозависимые дерматозы: экзема, atopический дерматит, истинная пузырчатка, pemfigoиды. Киев: «Здоровья», 1990. 479 с.
- Koch H., Schaller J., Hausteil U.F. Usefulness of various antigen substrates for autoantibody-testing by indirect immunofluorescence in blistering diseases//Aktuel.Dermatol. 1992. Vol. 18. P. 299–302.
- Белецкая Л.В., Гнездицкая Э.В. Реакция сывороток больных вульгарной пузырчаткой с антигенами склеивающей субстанции эпителия телят Гассала тимуса человека и животных//Бюл. экспер.биол. 1974. № 6. С. 87–90.
- Беренбейн Б.А. Буллезные дерматозы. В рук-ве для врачей «Дифференциальная диагностика кожных болезней»; под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницына. М.: Медицина, 1989. С. 218–270.
- Cozzani E., Kanitakis J., Nicolas J.F. Schmitt D., Thivolet J. Comparative study of indirect immunofluorescence and immunoblotting for the diagnosis of autoimmune pemphigus //Arch.Dermatol.Res. 1994. Vol. 286. P. 295–299.
- Pernicaro C., Kuechle M.K., Colon-Otero G., Raymond M.G., Spear K.L., Pittelkow M.R. Paraneoplastic pemphigus: a case of prolonged survival //Mayo.Clin. Proc. 1994. Vol. 69, № 9. P. 851–855.

БОЛЕЗНЬ ХЕНДА–ШЮЛЛЕРА–КРИСЧЕНА КАК РЕДКИЙ ВАРИАНТ ГИСТИОЦИТОЗА X

В.А.САМСОНОВ, И.А.ЧИСТЯКОВА, Т.А.ГОРЯЧЕВА

Normal cholesteremic xanthomatosis as a rare case of cholesterol thesaurismosis

V.A. SAMSONOV, I.A. CHISTYAKOVA, T.A. GORYACHEVA

ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий», Москва

FGU TsNIKVI Rosmedtekhologii, Moscow

Приведено наблюдение больного Б., 48 лет, страдающего в течение многих лет болезнью Хенда–Шюллера–Крисчена. В связи с редкостью заболевания и относительно благоприятным течением кожного процесса длительное время правильный диагноз не был установлен. Это послужило причиной назначения неадекватной терапии, что привело к прогрессирующему заболеванию. В пользу болезни Хенда–Шюллера–Крисчена свидетельствовало наличие характерных изменений на коже, расшатывание и выпадение зубов, признаки несахарного диабета, изменения во внутренних органах, а также результаты гистологического исследования кожи. Больному проведено комплексное лечение с применением цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков и ранозаживляющих препаратов, благодаря чему достигнуты удовлетворительные результаты.

Ключевые слова: гистиоцитоз X, болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, кожные проявления, комплексное лечение.

There was a study of patient B. aged 48 suffering from cholesterol thesaurismosis for many years. Since the disease is rare and the skin process was relatively favorable, physicians failed to diagnose the patient correctly for a long time. As a result, inadequate treatment was prescribed, and the disease progressed. Specific skin changes, teeth loosening and falling, signs of diabetes insipidus, changes in internal organs and results of the skin histological examination proved that this was normal cholesteremic xanthomatosis. The patient underwent complex treatment with cytostatics, corticosteroids, antibiotics and wound-healing drugs, and satisfactory results were achieved due to this.

Key words: cholesterol thesaurismosis, normal cholesteremic xanthomatosis, skin manifestation, complex treatment

Гистиоцитоз X — группа заболеваний с общим патогенезом, в основе которого лежит реактивная пролиферация гистиоцитов с накоплением в них продуктов нарушенного обмена.

Этиология и патогенез заболевания по-прежнему остаются неизвестными. Предполагают, что в основе лежит иммунопатологический процесс, приводящий к очаговой или диссеминированной пролиферации гистиоцитов, образованию гранулем, эозинофильной инфильтрации, остеолитических очагов, фиброза и системному поражению многих органов, в том числе кожи. Обсуждалась вероятность дефекта взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов, изучалась роль вирусов. В настоящее время обнаружено, что пролиферация клеток Лангерганса при гистиоцитозе X носит моноклональный характер, однако убедительных данных, позволяющих считать эти клетки опухолевыми, пока не получено [1].

Изучение морфологического субстрата показало, что макрофаги из очагов поражения при гистиоцитозе X имеют структурные и функциональные характеристики клеток Лангерганса. В связи с этим

в 1986 г. на международном обществе гистиоцитов для данного заболевания был предложен термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» [2].

Клетки Лангерганса — дендритные антиген-презентирующие клетки миеломоноцитарного ряда, располагаются в базальном или шиповатом слое, а их длинные ветвящиеся отростки достигают зернистого слоя и локализуются между эпителиоцитами, не образуя с ними межклеточных соединений. Характерной особенностью клеток Лангерганса являются особые мембранные гранулы — гранулы Бирбека (Birbeck, 1961), или «тельца X», имеющие форму теннисной ракетки с поперечной исчерченностью и являющиеся ультраструктурным маркером этих клеток. Функция гранул Бирбека остается неясной. Для клеток Лангерганса характерна экспрессия антигена CD1a, определение которого является наиболее достоверным диагностическим признаком гистиоцитоза X [2].

Клинически выделяют три разновидности гистиоцитоза X:

1. Очаговый гистиоцитоз X (эозинофильная гранулема, болезнь Таратынова).

2. Диссеминированный гистиоцитоз X (болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена).

3. Болезнь Абта–Леттерера–Сиве.

Многие рассматривают эти три разновидности гистиоцитоза X как отдельные стадии одного и того же патологического процесса [3–7].

Болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема) имеет наиболее доброкачественное течение. Заболевание может протекать бессимптомно и выявляться случайно при рентгенологическом обследовании. В других случаях имеются симптомы общей интоксикации: слабость, повышенная утомляемость, пониженный аппетит, боль в костях или болезненность и отек мягких тканей в зоне остеолитического очага. В связи с внутрикостным расположением гранулем, состоящих из гистиоцитарных клеток и эозинофилов, формируются один или несколько очагов деструкции кости. В процесс могут вовлекаться как плоские кости (кости черепа, в том числе лицевого отдела, таза, ребра, позвонки), так и трубчатые кости (бедренные и плечевые). Клиническая картина заболевания характеризуется развитием компрессионных переломов костей в зоне деструкции.

В незначительном числе случаев болезнь Таратынова имеет более выраженную клиническую картину, протекает с вовлечением в патологический процесс печени, селезенки, легких, мозга («эозинофильный гранулематоз») и может закончиться летальным исходом [8, 9].

В ряде случаев при распространении процесса развивается *диссеминированный гистиоцитоз X (болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена)*, манифестация которого может наблюдаться в любом возрасте. Характеризуется множественными гранулематозными образованиями не только в костях, но и в коже, лимфатических узлах и внутренних органах. В типичных случаях характерна тетрада симптомов (тетрада Крисчена), включающая несахарный диабет, прогрессирующий экзофтальм, гепатоспленомегалию и поражение костей. Костные изменения чаще множественные, сопровождаются болезненностью в зоне деструкции. Наиболее типичны изменения костей черепа: четкие наружные и неровные, фестончатые внутренние контуры, рентгенологическая картина напоминает «географический» или «ландкартообразный» череп, или «ткань, изъеденную молью». При поражении плоских костей (таза, ребер, ключицы) на рентгенограмме определяется сетчатая или ячеистая структура. Вследствие деструкции костей глазницы и образования ретробульбарной гранулемы развивается прогрессирующий экзофтальм. При разрушении височной кости и ее сосцевидного отростка может развиваться неинфекционный средний отит, устойчивый к антибактериальной терапии. При поражении турецкого седла отмечается нарушение функции гипофиза и гипоталамуса с явлениями несахарного диабета, задержкой роста. Деструкция костей челюстей приводит к расшатыванию зубов,

их выпадению, обнажению корней зубов, развитию вторичного гингивита, стоматита.

В 60–70% случаев наблюдается поражение кожи: ксантомы и ксантелазмы, эритематосквамозная сыпь, напоминающая себорейный дерматит на коже головы и туловища, иногда папуловезикулезные или геморрагические элементы, которые могут сливаться и некротизироваться. Возможно образование толстых, слоистых корок, которые легко отделяются, оставляя эрозии или плоские язвы с четко очерченными краями. В кожных складках — экссуляция, проявления вторичного инфицирования высыпаний, изъязвления.

Поражение легких нередко сопровождается упорным кашлем, одышкой, присоединением бактериальной инфекции. Рентгенологически отмечаются изменения в легких в виде усиления легочного рисунка, его деформации по сетчатопетлистому типу или очаговых теней.

У 25–50% больных наблюдается увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов.

Течение болезни Хенда–Шюллера–Крисчена хроническое рецидивирующее, отмечаются периоды обострений и ремиссий. При адекватной терапии в большинстве случаев прогноз для жизни благоприятный [8–9].

Наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной формой гистиоцитоза X является *болезнь Абта–Леттерера–Сиве*, которая проявляется уже при рождении или на первом году жизни ребенка. Заболевание характеризуется острым началом, бурным течением с яркой клинической симптоматикой и быстрым летальным исходом. Заболевание сопровождается высокой лихорадкой, увеличением размеров печени, селезенки, лимфатических узлов, нередко образующих конгломераты, появлением на коже и слизистых оболочках обширных геморрагических высыпаний. Характерно специфическое поражение легочной ткани в виде интерстициальной пневмонии, а также множественные гранулематозно-деструктивные поражения костей черепа, таза, ребер, позвоночника, длинных трубчатых костей [7–9].

Гистиоцитоз X можно заподозрить на основании клинической картины заболевания. Однако ввиду вовлечения в процесс различных органов и систем для оценки степени их морфологических и функциональных нарушений необходимо провести комплексное обследование больного с применением лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе гистологического и, по возможности, иммуногистохимического исследования, а также консультации специалистов: окулиста, отоларинголога, эндокринолога, нейрохирурга, пульмонолога, терапевта и др.

Согласно данным некоторых авторов [10], кроме гистиоцитоза X (злокачественная форма) встречаются доброкачественные гистиоцитозы (не-X гис-

тиоцитозы). К ним относят нормолипидемические ксантоматозы кожи, саморазрушающийся ретикулогистиоцитоз, доброкачественный гистиоцитоз головы, синус-гистиоцитоз с лимфаденопатией Розаи-Дорфмана и др. Кроме гистиоцитозов, могут встречаться гистиоцитомы (генерализованная, гигантоклеточная, злокачественная).

Приводим наблюдение больного гистиоцитозом X, которому диагноз был поставлен с большим опозданием из-за недостаточной информированности врачей об этом дерматозе.

В ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава» с 30 октября по 15 декабря 2006 г. мы наблюдали пациента Б., 48 лет, жителя Тульской области. Больной впервые обратился к дерматологу летом 2005 г., когда на коже груди, а затем голеней появились мелкие узелковые высыпания, покрытые желтоватыми корками, при снятии которых обнажались болезненные эрозии. Папулы сливались между собой, образуя более крупные очаги поражения. В период с 2005-го по 2006 г. больной неоднократно находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом язвенно-некротический васкулит, трофические язвы нижних конечностей. Получал преднизолон, дипроспан, актовегин, трентал, антибиотики, витамины без значительного эффекта: на фоне лечения отмечалась эпителизация эрозий, но папулезные элементы сохранялись. Во время обследования в июне 2006 г. была обнаружена следующая патология. При рентгенографии легких выявлен диффузный пневмосклероз, фиброзно-очаговые изменения в верхушках обоих легких, ограниченный двусторонний фиброторакс; при фибробронхоскопическом исследовании — диффузный эндобронхит. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки диффузных изменений печени, диффузных и очаговых изменений селезенки; при гастродуоденоскопии — умеренно выраженный

атрофический гастрит, бульбит, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. На рентгенограмме костей черепа патологии не выявлено, однако в анамнезе заболевания имеются указания на перфорацию твердого неба, возникшую 10 лет назад во время лечения зубов с образованием носоротового свища, а также расшатывание и выпадение зубов (рис. 1).

Были проведены также консультации гематолога, ревматолога, оториноларинголога, инфекциониста, фтизиатра, исследование мокроты на микобактерии туберкулеза: данных, свидетельствующих о специфическом воспалении и системном заболевании крови, не обнаружено. При гистологическом исследовании выявлен васкулит кожи. Во время многочисленных консультаций диагноз «гистиоцитоз X» не был заподозрен.

При поступлении предъявлял жалобы на выраженную слабость, повышенную жажду, полиурию, болезненность в области язвенных дефектов на коже передней брюшной стенки и голеней. Контакт с пациентом был затруднен вследствие выраженного болевого синдрома. Состояние тяжелое. Больной правильного телосложения, пониженного питания, масса 68 кг при росте 185 см. Дыхание жесткое, выслушиваются влажные хрипы по всем легочным полям. Тоны сердца ритмичные, звучные, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 80 в минуту, пальпация органов брюшной полости затруднена вследствие наличия обширного язвенного поражения. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Локальный статус: на коже груди, спины, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы имеются папуловезикулезные высыпания величиной от просыаного зерна до чечевицы, розового цвета, покрытые желтоватыми корками, легко травмирующимися с образованием эрозий (рис. 2, 3). На коже передней брюшной стенки имеется резко болезненный язвенный дефект в виде прямоугольника, размером 20×30 см, с четкими границами, рыхлым некротизированным дном, покрытым грязно-серым экссудатом. На коже обеих голеней также имеются болезненные язвы сероватого цвета, с четкими границами, рыхлым дном и мутным отделяемым (рис. 4, 5). На коже спины по обе стороны от позвоночника наблюдаются крупные эрозированные участки, занимающие практически всю площадь поверхности спины.

На основании данных анамнеза и клинических проявлений заболевания заподозрен гистиоцитоз X и проведено соответствующее обследование. В клиническом анализе крови все показатели в пределах нормы (лейкоциты $8,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 11 мм/ч). В анализе мочи отмечено снижение относительной плотности до 1005 (что в сочетании с полиурией до 4–5 л/сут и полидипсией свидетельствовало о наличии у больного признаков несахарного диабета, подтвержденного впоследствии эндокринологом).



Рис. 1. Изменения зубов: деформация, расшатывание зубов, часть зубов отсутствует.



Рис. 2. На коже нижних конечностей имеются папулезные элементы (папуловезикулы) величиной от просыаного зерна до чечевицы, розового цвета с желтоватыми корками, легко травмирующиеся с образованием эрозий.



Рис. 3. Папулезные элементы на задней поверхности голени.



Рис. 4. Язвенные поражения кожи голени, единичные папулезные элементы.



Рис. 5. Язвенный дефект кожи передней поверхности голени: болезненная язва сероватого цвета, с четкими границами, рыхлым дном и мутным отделяемым.

В биохимическом анализе крови выявлены признаки нарушения белкового и жирового обмена: снижение содержания альбуминов до 28 г/л, повышение уровня триглицеридов до 5,37 ммоль/л, холестерина до 7,4 ммоль/л.

При исследовании в крови показателей клеточного и гуморального иммунитета выявлено повышение содержания IgG, T-NK (CD3+, CD[16+56]+), активированных T-клеток (CD3+, HLA-, DR+), снижение уровня NK-клеток (CD3+, CD[16+56]).

При рентгенологическом исследовании костей черепа и придаточных пазух носа патологии не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены усиление и деформация легочного рисунка по сетчатопетлистому типу, диффузный пневмофиброз. Проведение УЗИ органов брюшной полости не представлялось возможным из-за наличия у больного обширного язвенного дефекта на передней брюшной стенке.

При гистологическом исследовании обнаружены субэпидермальные и перифолликулярные инфильтраты, состоящие преимущественно из крупных гистиоцитов с дольчатыми гиперхромными ядрами, лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов. Сосуды поверхностного сплетения выглядели полно-

кровными, имели утолщенные стенки с набухшим эндотелием.

Таким образом, данные лабораторных исследований подтвердили наличие у больного гистиоцитоза X.

Проведенная терапия включала: проспидин по 100 мг внутримышечно ежедневно (3 г на курс), преднизолон 50 мг/сут внутрь с постепенным снижением дозы, антибиотики (макропен, клафоран, клацид), солкосерил по 10 мл внутривенно, обработку язвенных дефектов раствором цитеала в разведении 1:10, аэрозолями «Олазол» и «Пантенол», гелем «Актовегин». На фоне лечения отмечалась значительная положительная динамика кожного процесса: язвенные дефекты эпителизировались, папулезные высыпания практически все разрешились (рис. 6, 7). Больной был выписан из стационара в хорошем состоянии.

В приведенном наблюдении нами установлен диагноз болезни Хенда–Шюллера–Крисчена, редкого и тяжелого варианта гистиоцитоза X. Трудность определения диагноза в течение ряда лет может быть объяснена редкостью патологии, удовлетворительным общим состоянием больного и сравнительно благоприятным течением болезни. В настоящем



Рис. 6. Высыпания на коже передней брюшной стенки, груди на фоне проведенной терапии: язвенные дефекты эпителизировались, папулезные высыпания практически все разрешились.



Рис. 7. Высыпания на коже спины на фоне проведенной терапии: эрозивно-язвенные дефекты кожи полностью эпителизировались.

сообщении в дополнение к наблюдению нами приведена современная классификация гистиоцитозов с описанием заболеваний, сопровождающихся превалированием гистиоцитов в коже.

Литература

1. Махонина Л.А., Киселев А.В. Гистиоцитарные заболевания у детей // Практикующий врач. 2002. №3. С. 51–54.1.
2. Гребенюк В.Н., Смирнова Г.И., Вавилов А.М.//Вестн. дерматол. 1991. № 6. С. 56–57.
3. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех, 2005. С. 628.
4. Каламкарян А.А., Гребенюк В.Н., Зотова И.Н.//Вестн. дерматол. 1988. № 9. С. 46–50.
5. Каламкарян А.А., Персина И.С., Зотова И.Н.//Вестн. дерматол. 1985. №12. С. 37–41.
6. Кассирский И.А., Алексеев Г.А.//Клиническая гематология. М., 1970. С. 599.
7. Наследственные и приобретенные болезни крови у детей/ Под ред. Н.С.Кисляк. М., 1980.
8. Самсонов В.А., Чистякова И.А., Виноградова И.Г., Яшаева И.Г., Вавилов А.М. Трое больных гистиоцитозом Х с кожными проявлениями.//Вестн. дерматол. и венерол. 1996. № 2. С. 48–51.
9. Самсонов В.А., Чистякова И.А., Вавилов А.М., Гетлинг З.М. Гистиоцитоз Х с изъязвлениями в области гениталий.//Вестн. дерматол. и венерол. 1996. № 3. С. 58–61.
10. Альтмаер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. С. 264.

Российская
ассоциация
педиатрических
центров
рекомендует



РАПЦ



Скин-кап – инновация, проверенная временем!*

Скин-кап – эффективный негормональный препарат для лечения атопического дерматита с тройным активным действием: противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым.

НОВИНКА
Скин-кап
крем 15 г

отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар», Россия
тел./факс: (495) 962 1662, (812) 702 3818, (8452) 52 1352
www.skin-cap.ru, www.invar.ru

Реклама. Товар сертифицирован.
Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008.

* - в России с 1995 года.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА В КРУПНОКЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И.Э. БЕЛОУСОВА, С.М. НИКОНОВА, Е.Н. НИКОЛАЕВА, В.А. ПИРЯТИНСКАЯ, А.В. САМЦОВ

Mycosis fungoidea transformation into large cell lymphoma: clinical, morphologic and immunohistochemical analysis.

I.E. BELOUSOVA, S.M. NIKONOVA, YE.N. NIKOLAYEVA, V.A. PIRYATINSKAYA, A.V. SAMTSOV

В поздних стадиях грибовидного микоза у пациентов могут развиваться морфологические изменения, заключающиеся в появлении в дермальном инфильтрате крупных лимфоидных клеток. Для определения прогрессии грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому обычно используется термин «трансформация». Критерием трансформации является наличие крупных лимфоидных клеток (с диаметром ядра, более чем в 4 раза превышающим диаметр малого лимфоцита), составляющих не менее 25% от всего лимфоидного инфильтрата или образующих в нем крупные скопления. Наличие или отсутствие экспрессии CD30 антигена крупными лимфоидными клетками не влияет на прогноз заболевания, тогда как сама крупноклеточная трансформация связана с резким ухудшением течения заболевания. В связи с отсутствием в отечественной литературе работ, описывающих крупноклеточную трансформацию грибовидного микоза, приведены собственные наблюдения двух случаев.

Ключевые слова: грибовидный микоз, трансформация в крупноклеточную лимфому, CD30 антиген.

Patients at advanced stages of mycosis fungoidea can develop morphological changes in the form of dermal infiltration of large lymphoid cells. To define the mycosis fungoidea progression into large cell lymphoma, the term of "transformation" is usually used. Presence of large lymphoid cells (with the nucleus diameter exceeding the small lymphocyte diameter by more than four times) making up at least 25% of the entire lymphoid infiltration or forming large accumulations in it is a transformation criterion. Presence or absence of CD30 antigen expression by large lymphoid cells does not affect the disease prognosis while the large-cell transformation is related to abrupt impairment in the course of the disease. Since there are no works describing the large-cell mycosis fungoidea transformation in the Russian sources, we provide results of our own observations for two cases.

Key words: mycosis fungoidea, transformation into large cell lymphoma, CD30 antigen

Первичные лимфомы кожи в 60–65% случаев имеют Т-клеточное происхождение, из них грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой (половина всех первичных лимфом кожи) [1].

Грибовидный микоз — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Термин «грибовидный микоз» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения микоза Алибера–Базена, характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со сходным клиническим течением [2]. Заболевание обычно протекает благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. На ранних стадиях изменения в лимфатических узлах могут проявляться дерматопатическим лимфадениомом, на поздних — их специфическим поражением. В патологический процесс могут вовлекаться внутренние органы, кровь и костный мозг.

В поздних стадиях грибовидного микоза у пациентов могут развиваться морфологические изменения, заключающиеся в появлении в дермальном инфильтрате крупных лимфоидных клеток [3]. Для определения прогрессии грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому обычно используется термин «трансформация». Возникновение такой трансформации крайне вариабельно (от 8 до 55% у пациентов с классическим грибовидным микозом), что может объясняться разными критериями, использовавшимися для ее определения [3, 4]. Так, Е. Dmitrovsky и соавт. определяли начало трансформации по наличию в каждом инфильтрате более чем 50% крупных лимфоидных клеток [4]. С другой стороны, L. Serroni и соавт. оценивали трансформацию только в опухолевой стадии, где вероятность ее возникновения гораздо выше, чем в бляшечной [3]. В дальнейшем были выработаны критерии трансформации, которые используются и по настоящее время: наличие, по крайней мере, в одном кожного биоптате крупных лимфоидных клеток (с диаметром ядра, более чем в 4 раза превышающим диаметр малого лимфоцита), составляющих не менее 25% от всего лим-

фоидного инфильтрата или образующих крупные скопления [5]. Исследование группы пациентов, включавшей все стадии грибовидного микоза, с использованием данных критериев трансформации показало, что крупноклеточная трансформация может возникать в бляшечной и опухолевой стадиях в 23% случаев [6].

Среднее время начала трансформации в крупноклеточную лимфому колеблется, по данным разных авторов, от 12 до 21,5 мес. от момента установления диагноза грибовидного микоза [4, 6, 7]. Крупноклеточная трансформация связана с резким ухудшением течения заболевания, со средней выживаемостью больных от 2 до 19,4 мес. [4, 7, 8].

Гистологическая картина крупноклеточной трансформации характеризуется наличием полосовидного эпидермотропного инфильтрата в бляшечной стадии и диффузного, чаще неэпидермотропного инфильтрата в опухолевой стадии грибовидного микоза. Инфильтрат состоит из малых и средних лимфоцитов с церебриформными ядрами, крупных лимфоидных клеток с различными морфологическими характеристиками (иммунобластов, крупных плеоморфных клеток или крупных анапластических клеток), могут обнаруживаться скопления В-клеток и примесь единичных эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток [3]. Крупные лимфоидные клетки могут с разной вариабельностью экспрессировать CD30 антиген и терять экспрессию пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD5 и CD7, экспрессия CD3 антигена может быть слабой. Наличие или отсутствие экспрессии CD30 антигена крупными лимфоидными клетками не влияет на прогноз заболевания.

В связи с отсутствием в отечественной литературе работ с описанием крупноклеточной трансформации грибовидного микоза приводим наши собственные наблюдения двух случаев.

Материал и методы

При исследовании биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по методике Гимза. Иммуногистохимическое исследование выполняли методом АВС-пероксидаза-ДАБ в соответствии со стандартными протоколами. Использовали следующие антитела: CD3 (PS1, 1:50, Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK), CD4 (1F6, 1:20, Novocastra), CD5 (4C7, 1:100, Novocastra), CD7 (272, 1:200, Novocastra), CD8 (C8/144B, 1:50, Dako, Glostrup, Denmark), CD20 (L26, 1:500, NeoMarkers, Fremont, CA, USA), CD30 (BerH2, 1:400, Dako), CD43 (DF-T1, 1:100, NeoMarkers), CD45, общий лейкоцитарный антиген (2B11+PD7/26, 1:500, Dako), CD45RO (UCHL1, 1:1000, NeoMarkers), CD56 (1B6, 1:100, Novocastra), CD79a (JCB 117, 1:100, NeoMarkers), Ki-67 (MIB1, 1:1000, DakoCytomation), гранзим В (11F1, 1:50, Novocastra), перфорин (5B10, 1:50, Novocastra).

Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из ткани, заключенной в парафиновые блоки. Репаранжировку гена тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH) и гена Т-клеточного рецептора (TCR) оценивали согласно стандартным протоколам проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9].

Случай 1

Больной Ш., 50 лет, наблюдался в клинике кожных и венерических болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии в течение 1,5 лет с диагнозом: грибовидный микоз. Заболел около 2,5 лет назад, когда на коже туловища и конечностей стали появляться шелушащиеся пятна, сопровождающиеся зудом. Через 6 мес. возникли бляшки на лице, туловище и конечностях (рис. 1). В ноябре 2004 г. пациент был направлен в клинику кожных и венерических болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии для установления диагноза. При обследовании пациента лабораторные показатели были в пределах нормы, периферические лимфатические узлы не пальпировались. Была выполнена диагностическая биопсия бляшечного элемента кожи спины. При гистологическом исследовании в верхней части дермы выявлен плотный полосовидный эпидермотропный инфильтрат, состоящий из малых и средних лимфоцитов с церебриформными ядрами. Более крупные лимфоидные клетки с гиперхромными ядрами располагались в базальном слое эпидермиса и были рассредоточены в инфильтрате (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали CD45, CD45RO, CD3 и CD4 антигены и не реагировали с CD8, CD56, CD79a и CD20 антигенами. Небольшое количество CD8+ лимфоцитов локализовалось по периферии инфильтрата. Единичные крупные лимфоидные клетки экспрессировали CD30 антиген.



Рис. 1. Распространенные бляшки на верхних конечностях и туловище у больного грибовидным микозом.

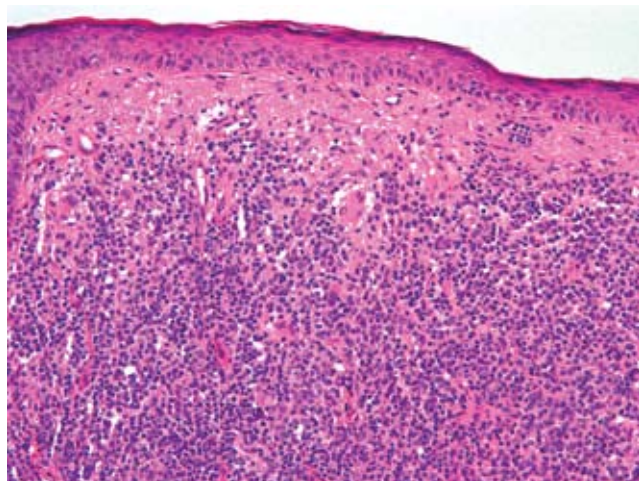


Рис. 2. Плотный полосовидный эпидермотропный инфильтрат в верхней части дермы, состоящий из малых и средних лимфоцитов с церебриформными ядрами. Более крупные лимфоидные клетки с гиперхромными ядрами располагаются в базальном слое эпидермиса и рассредоточены в инфильтрате.

На основании данных клинической картины, гистологического и иммуногистохимического исследований был поставлен диагноз: грибвидный микоз, бляшечная стадия. Больному проведен курс лечения проспидином по 100 мг внутримышечно (4 г на курс), в результате которого отмечена умеренная положительная динамика в виде уменьшения площади очагов и инфильтрации кожи. Через 2 мес. пациент обратился в клинику с жалобами на появление новых распространенных бляшечных элементов на коже туловища и конечностей и появление узлов на коже лица в области подбородка и носогубного треугольника (рис. 3). Больному было проведено два повторных курса лечения проспиди-



Рис. 3. Узлы на коже лица в области подбородка и носогубного треугольника.

дином (в курсовой дозе 4 и 5 г) с интервалом 6 мес., после которого отчетливой положительной динамики не наблюдалось. С учетом быстро прогрессирующего течения заболевания и неэффективности проводимой монохимиотерапии была заподозрена трансформация грибвидного микоза в крупноклеточную лимфому. В декабре 2006 г. проведена диагностическая биопсия узлового элемента кожи подбородка. При гистологическом исследовании выявлен диффузный неэпидермотропный инфильтрат, состоящий из лимфоидных клеток средних и крупных размеров (рис. 4). Встречались атипичные митозы. Крупные клетки составляли более 25% всех клеток инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании лимфоидные клетки экспрессировали CD45, CD3 и CD4 антигены и не реагировали с гранзимом В, перфорином, CD5, CD7, CD8, CD30, CD79a, CD56 и CD20 антигенами, демонстрируя aberrantный иммунофенотип. Экспрессия Ki-67 обнаруживала 70% пролиферирующих клеток в инфильтрате. Методом ПЦР была выявлена реаранжировка гена Т-клеточного рецептора.

На основании данных гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований был поставлен диагноз: трансформация грибвидного микоза в крупноклеточную лимфому, CD30-. Больной был направлен в Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова для проведения лучевой и химиотерапии.

Случай 2

Больной Ш., 49 лет, наблюдался в клинике кожных и венерических болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии в течение 4 лет с диагнозом: грибвидный микоз, бляшечная стадия. Клиническая картина характеризовалась постепенным прогрессированием пятнистых и бля-

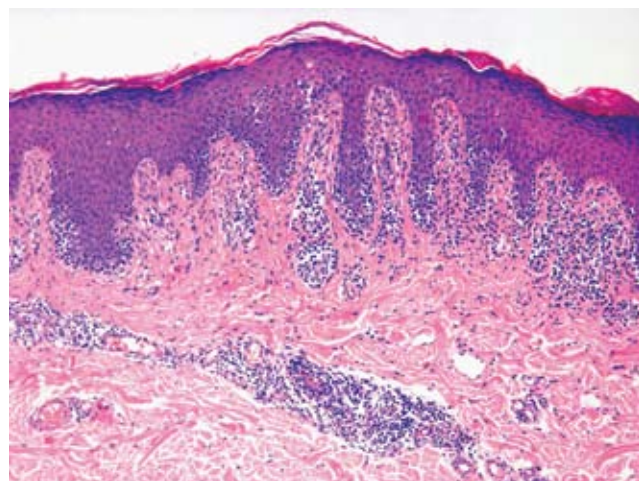


Рис. 4. Диффузный неэпидермотропный инфильтрат, состоящий из лимфоидных клеток средних и крупных размеров.

шечных элементов на коже туловища и конечностей. За это время получил 5 курсов лечения проспидином по 100 мг в день внутримышечно (4 г на курс). После первых трех курсов наблюдалась полная ремиссия с разрешением высыпаний. Во время проведения последнего курса лечения проспидином в марте 2006 г. больной стал отмечать появление быстро увеличивающихся узлов, возникших на фоне бляшек, локализовавшихся на коже лица (рис. 5). Была выполнена диагностическая биопсия узлового элемента кожи щеки. При гистологическом исследовании выявлен диффузный неэпидермотропный и фолликулотропный инфильтрат, состоящий из крупных лимфоидных клеток, по морфологии напоминавших иммунобласты (рис. 6). Скопления клеток по типу микроабсцессов Потрие обнаруживались в эпителии волосяных фолликулов. При иммуногистохимическом исследовании лимфоидные клетки экспрессировали CD45, CD30, CD3 и CD4 антигены и не реагировали с гранзимом В, перфорином, CD5, CD7, CD8, CD79a, CD56 и CD20 антигенами. Ki-67 экспрессировали 90% клеток инфильтрата. Методом ПЦР выявлена реаранжировка гена Т-клеточно-рецептора.

На основании данных гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований был поставлен диагноз: трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому, CD30+. Больной был направлен для дальнейшего лечения в Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт, где ему был проведен курс комбинированной терапии — лучевая терапия быстрыми электронами энергией 8 МэВ на область очагов поражения кожи лица (ПОД 3 Гр, СОД 39 Гр) и химиотерапия проспидином. Достигнута частичная ремиссия с регрессом узловых образований на коже лица и частичным регрессом бляшек на коже туловища и конечностей.

Обсуждение

Крупноклеточная трансформация может наблюдаться при различных опухолях гематопоэтической и лимфоидной систем, часто сопровождаясь более агрессивным течением заболевания и ухудшением прогноза [10]. В течение последних двух десятилетий было проведено несколько исследований больших групп больных грибовидным микозом, в результате которых были определены критерии крупноклеточной трансформации, характер ее течения и прогноз [3–5, 7]. Было выявлено, что трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому связана с изменением характера течения в более агрессивную сторону и резким ухудшением прогноза заболевания.

У наших пациентов время от начала заболевания до момента трансформации составило 1,5 и 4 года соответственно. В обоих случаях начало трансфор-



Рис. 5. Быстро увеличивающиеся узлы на коже правой щеки.

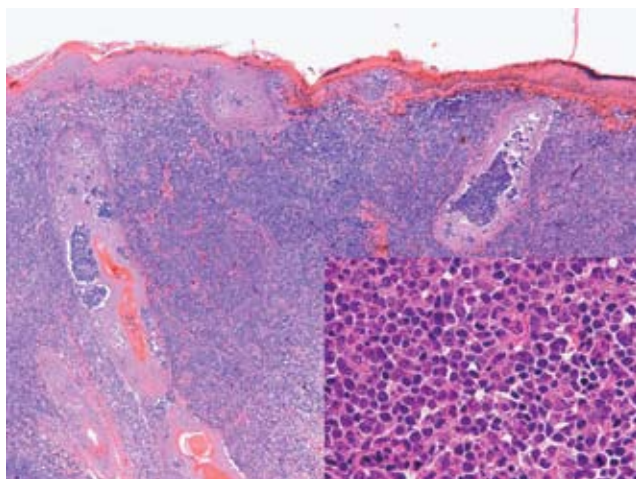


Рис 6. Диффузный неэпидермотропный и фолликулотропный инфильтрат, состоящий из крупных лимфоидных клеток. На вставке – крупные лимфоидные клетки инфильтрата, видны патологические митозы.

мации наблюдалось в опухолевой стадии грибовидного микоза, хотя у первого пациента единичные крупные CD30+ клетки были обнаружены в инфильтрате бляшечного элемента.

Более агрессивное течение грибовидного микоза с момента крупноклеточной трансформации требует изменения тактики лечения пациентов. Если в бляшечной стадии заболевания у пациентов достигалось состояние ремиссии при монохимиотерапии проспидином, то после трансформации лечение проспидином становилось неэффективным, и только после проведения курса комбинированной терапии (сочетание лучевой терапии быстрыми электронами и химиотерапии) достигалась частичная ремиссия.

Трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому требует проведения диффе-

ренциального диагноза с грибовидным микозом, сочетающимся с CD30+ лимфопротеративными заболеваниями кожи (с анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомой или лимфоматоидным папулезом). Случаи сочетания грибовидного микоза с анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомой или лимфоматоидным папулезом хорошо известны и описаны в литературе [11, 12], они характеризуются благоприятным течением и хорошим прогнозом. Диагноз CD30+ трансформации не вызывает сомнений, если CD30+ клетки обнаруживаются в инфильтрате бляшечного элемента или узла, возникшего на фоне бляшки. Если такой узловый элемент возник на фоне здоровой кожи, проведение дифференциального диагноза между трансформацией грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому и сочетанием грибовидного микоза и анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомы может вызвать определенные трудности.

В заключение необходимо отметить, что ведение больных грибовидным микозом, особенно в случае быстропрогрессирующего течения заболевания и резистентности к проводимой терапии, требует проведения повторных диагностических биопсий для выявления возможной трансформации в крупноклеточную лимфому.

Литература

1. Burg G., Kempf W., Cozzio A., et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects // *J. Cutan. Pathol.* 2005. Vol. 32. P. 647–674.
2. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas // *Blood.* 2005. Vol. 105. 3768–3785.
3. Cerroni L., Rieger E., Hodl S., Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 1992. Vol. 16. P. 543–552.
4. Dmitrovsky E., Matthews M.J., Bunn P.A., et al. Cytologic transformation in cutaneous T cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with poor prognosis // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. P. 208–215.
5. Salhany K.E., Cousar J.B., Greer J.P., et al. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study // *Am. J. Pathol.* 1988. Vol. 132. P. 265–277.
6. Vergier B., de Muret A., Beylot-Barry M., et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas // *Blood.* 2000. Vol. 95. P. 2212–2218.
7. Greer J.P., Salhany K.E., Cousar J.B., et al. Clinical features associated with transformation of cerebriform T-cell lymphoma to a large cell process // *Hematol. Oncol.* 1990. Vol. 8. P. 215–227.
8. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., et al. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis // *Blood.* 1998. Vol. 92. P. 1150–1159.
9. van Dongen J.J., Langerak A.W., Bruggemann M., et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936 // *Leukemia.* 2003. Vol. 17. P. 2257–2317.
10. Massumoto C., Benyunes M. C., Sale G., et al. Close simulation of acute graft-versus-host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancy // *Bone Marrow Transplant.* 1996. Vol. 17. P. 351–356.
11. Gallardo F., Costa C., Bellosillo B., et al. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: clinicopathological and molecular studies of 12 cases // *Acta Derm. Venereol.* 2004. Vol. 84. P. 463–468.
12. Zackheim H.S., Vonderheid E.C., Ramsay D.L., et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 43. P. 793–796.

КАРТАЛИН — АЛЬТЕРНАТИВНОЕ РЕШЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

В.С. ДМИТРУК¹, М.Г. КАРТАЛОВ², С.И. ДМИТРУК³

Kartalin – alternative solution in complex therapy of psoriasis

V.S. DMITRUK, M.G. KARTALOV, S.I. DMITRUK

¹ Кафедра дерматовенерологии ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава;

² ООО «Астрофарма» Россия;

³ Кафедра технологии лекарственных форм ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава, Томск

Псориаз — заболевание кожи, имеющее мультифакториальное происхождение. Залог успеха терапии псориаза — это своевременное и сбалансированное совместное применение системных препаратов и наружного лечения. Одним из альтернативных вариантов наружной терапии в комплексе лечебных мероприятий при псориазе является применение защитно-профилактического средства «Карталин»

Ключевые слова: Карталин, псориаз, лечение.

Psoriasis is a skin disease having multifactorial cause and a complex of pathogenetic mechanisms which lead to disorders in proliferation and differentiation of keratinocytes. In most clinical cases the treatment of the chronic dermatitis given must be of a complex character. The mainstay of psoriasis therapy is forehanded balanced application of systemic drugs combined with external treatment. One of alternative solutions of external therapy in complex psoriasis treatment is application of protective and preventive medication «Kartalin».

Key words: Kartalin, psoriasis, treatment.

Терапия распространенных форм псориаза носит комплексный характер. В условиях оказания стационарного лечения, за исключением тяжелых форм заболевания (эритродермия, псориатический артрит, пустулезный псориаз), рекомендованным является назначение дезинтоксикационных растворов, гипосенсибилизирующих средств, витаминов и препаратов наружного применения [1–3].

Наружная терапия в период прогрессирования состоит из топических кортикостероидов различной степени активности, а в стационарную стадию — индифферентных и редуцирующих мазей и кремов [4, 5]. К последней группе относят солидолосодержащие препараты. Средства, содержащие в качестве основы солидол, на протяжении многих лет успешно применялись в дерматологии в лечении чешуйчатого лишая (мазь Рыбакова, папавериново-солидоловая мазь и т.д.).

С середины 90-х годов прошлого века на фармацевтическом рынке появился новый солидолосодержащий препарат — косметическое средство Карталин. Кроме солидола в его состав входят салициловая кислота, лизоцим, череда трехраздельная, ромашка, витамин А и Е, лавандовое масло.

В доклинических исследованиях, проведенных в 1994–1998 гг., было определено, что мазь «Карталин» обладает противовоспалительным, регенерирующим и кератолитическим свойствами и не оказывает местно-раздражающего, аллергизирующего, токсического действия [6, 7].

С учетом вышеуказанных фактов целью настоящего исследования являлось изучение эффективности косметического средства «Карталин» у пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести при комплексном лечении в условиях стационара.

Материал и методы

Обследованы 100 больных псориазом, проходивших лечение в клинике кожных болезней ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава. У всех больных до лечения определяли величину индекса PASI. В исследуемые группы включали пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести (индекс PASI до 50 баллов). Через 4 нед. от начала лечения подсчитывали индекс PASI и на основании полученных данных оценивали эффективность проводимой терапии.

Все больные были разделены на две группы. Больные 1-й группы (n=50) получали в течение 4 нед. комплексную терапию, включающую дезинтоксикационные растворы, гипосенсибилизирую-

щие препараты, витамины и ежедневное нанесение на псориазические высыпания мази «Карталин».

Больные 2-й группы ($n=50$) получали в течение 4 нед. комплексную терапию, в состав которой входили дезинтоксикационные и гипосенсибилизирующие средства, витамины, индифферентные и редуцирующие мази. Отдаленные результаты эффективности проводимой терапии в обеих группах оценивали через 5–6 мес.

Исследуемые группы были репрезентативны по возрасту, полу, длительности течения псориаза. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Biostatistica 4,03, 1998. Математическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

До лечения среднее значение индекса PASI в 1-й группе равнялось 32,6 балла, во 2-й группе — 31,4 балла. В конце лечения (4-я неделя) индекс PASI составлял 13,1 и 18,6 балла соответственно (рис. 1).

Это свидетельствует о том, что в процессе лечения больных псориазом в обеих исследуемых группах происходит негативация клинических проявлений заболевания. По истечении 4 нед. у всех леченых пациентов отмечалось снижение индекса PASI: в 1-й группе на 59,8%, во 2-й группе на 40,8%. Исходя из динамики снижения индекса PASI в группах, можно утверждать, что в 1-й группе происходит более выраженное улучшение клиники после терапии ($p<0,05$).

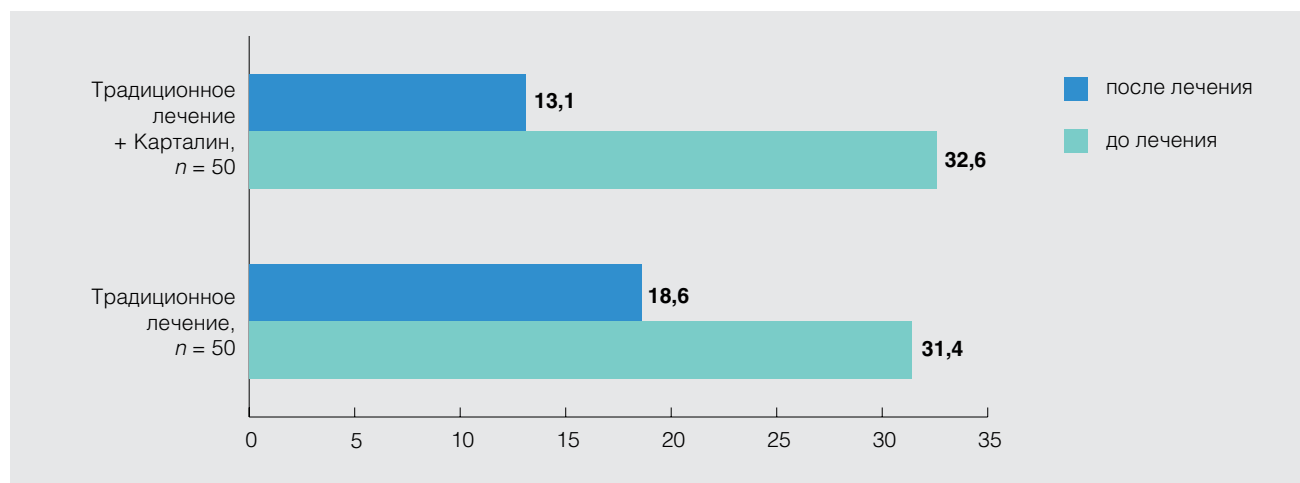


Рис. 1. Индекс PASI до и после курса лечения.

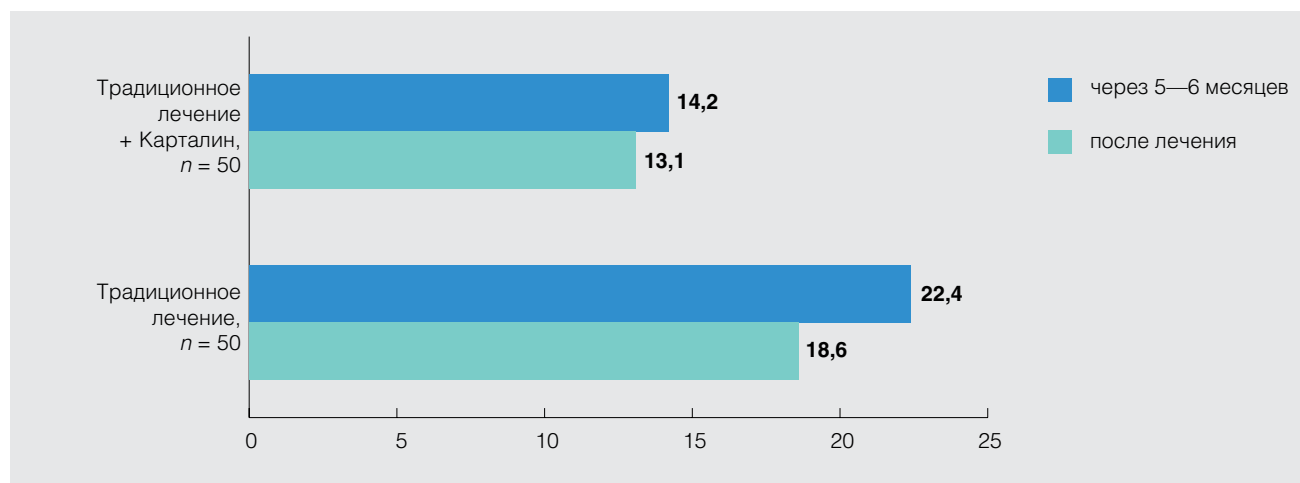


Рис. 2. Индекс PASI через 5–6 месяцев после лечения.

При оценке отдаленных результатов лечения (через 5–6 мес. после его окончания) установлено (рис. 2), что в 1-й группе индекс составил 14,2 балла (повышение по отношению к величине после курса лечения на 8,3%), во 2-й группе — 22,4 балла (повысился на 20,4%).

Выводы

1. Средство «Карталин» может быть эффективно использовано в комплексной терапии легкой и средней степени тяжести псориаза в условиях стационарного лечения.

2. Средство «Карталин» является эффективным препаратом наружной терапии псориаза (уменьшение индекса PASI на 59,8 %).

Литература

1. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматология в России. Реальность и перспективы // Вестн. дерматол. и венерол. 2004. № 2. С. 4–11.
2. Терешин К.Я., Толконникова А.Л., Чибисов Ю.В. К проблеме наружной терапии ограниченных форм псориаза // Сибирский журн. дерматол. и венерол. Новосибирск. 2008. № 8. С. 68.
3. Шилов В.Н. Псориаз — решение проблемы. 2001. С. 304.
4. Кузнецов А.В. Лечение вульгарного псориаза средней и тяжелой степени тяжести по терапевтическому алгоритму: опыт немецкой дерматологии // Тезисы научных работ, 2-й Всероссийский конгресс дерматовенерологов, Санкт-Петербург. 2007. С. 17.
5. Некипелова А.В., Ислямова В.М. Наружная терапия: альтернативный способ лечения // Тезисы научных работ, 2-й Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург. 2007. С. 33.
6. Barbara S. Baker. Recent Advances in psoriasis: The role of the Immune System // Medicine at St. Marys., London. 2000.
7. Guillhou J.J. Immunopathogenesis of Psoriasis: News in an Old Concept // Dermatology. 1998. Vol. 197. P. 310–312.

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

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



Показания к применению:

- Псориаз
- Нейродермит
- Хроническая экзема
- Кератодермии

Эффективность «Карталина» обеспечивается комплексом натуральных биологически активных веществ, входящих в его состав.

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

Применяется для лечения хронических дерматозов. Препарат абсолютно не токсичен, хорошо сочетается с другими средствами и методами лечения. Может применяться у взрослых и детей. В среднем лечение длится от 1,5 до 3-х месяцев, в зависимости от давности и распространенности заболевания. Использование средства «Карталин» позволяет производить лечение в амбулаторных условиях, что значительно снижает стоимость курсового лечения и повышает качество жизни.

Средство «Карталин» прошло клинические испытания на базе клиники кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также во многих дермато-венерологических диспансерах России и специализированных учреждениях ближнего зарубежья: Украины и Казахстана.

По завершении клинических испытаний защитно-профилактическое средство «Карталин» получило положительную оценку, как исследователей, так и пациентов, что позволяет рекомендовать средство «Карталин» к использованию в дерматологической практике.

За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»

адрес: 634055, г. Томск, а/я 3923

телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59

e-mail: kmg@mail.tomsknet.ru

www.kartalin.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ ЛЁГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

И.Н. КОНДРАХИНА, А.А. ДАНИЛОВА

ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», Москва

Modern approaches to external therapy acne an easy and average degree of weight

I.N. KONDRACHINA, A.A. DANILOVA

Изучены эффективность, безопасность и переносимость комбинированного препарата Изотрексин гель у пациентов с легкой и средней степенью тяжести угревой болезни. Выявлено, что Изотрексин обладает высокой эффективностью (клиническое выздоровление наступило у 54% пациентов). Отмечены его хорошая переносимость и удобство применения (побочные эффекты выявлены у 7% пациентов).

Ключевые слова: изотрексин, изотретиноин, эритромицин, акне, эффективность лечения угревой болезни.

Efficiency, safety and bearableness of mixed preparation Isotrexin at patients with an easy and average degree of weight of illness acne are studied. High efficiency of a preparation (clinical recover has come at 54% patients) is proved. The preparation is convenient in application, good bearableness is noted (By-effects are revealed at 7% patients)

Key words: Isotrexin, isotretinoin, erythromycin, acne, Effect of treatment of illness acne

Акне (угревая болезнь) — хроническое генетически обусловленное заболевание сальных желез, связанное с их повышенной активностью в ответ на стимуляцию андрогенами, фолликулярным гиперкератозом, жизнедеятельностью микроорганизмов, воспалительной реакцией тканей, проявляющееся в возникновении на участках кожи, богатых сальными железами, невоспалительных и воспалительных элементов. Угревая болезнь встречается у 80% подростков и лиц молодого возраста, а также и в более позднем возрасте [1, 2]. Проблема терапии акне остается актуальной, несмотря на большое количество препаратов для лечения данного заболевания.

В патогенезе данного заболевания имеют значение четыре взаимосвязанных фактора: фолликулярный гиперкератоз, избыточное образование кожного сала, размножение *Propionibacterium acnes*, воспаление.

Первоначально развивается гиперкератоз устья волосяного фолликула. Избыточная продукция кожного сала приводит к формированию первичного элемента угревой болезни — комедона, закрывающего выводной проток сальной железы. Созданные в результате этого анаэробные условия являются оптимальными для быстрого роста и размножения *P.acnes*, которые стимулируют выделение медиаторов воспаления и развитие воспалительных элементов угревой сыпи (папул, пустул, кист). Воспалительный процесс способствует хроническому

течению угревой болезни и формированию на месте разрешившихся элементов вторичных пигментаций и рубцов.

Тактика лечения угревой болезни, направленная исключительно на купирование воспалительного процесса, недостаточна. Достижение стойкой ремиссии возможно только при воздействии на все 4 фактора патогенеза. Несмотря на большое количество различных лекарственных препаратов, лечение акне представляет собой трудную задачу. Вследствие этого в последнее время возрастает интерес к комбинированным препаратам, содержащим топические ретиноиды и антибактериальные средства.

В 2003 г. в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте проводилось прямое открытое несравнительное исследование эффективности, безопасности, переносимости геля Изотрексин у пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести угревой болезни. Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности, переносимости, побочных эффектов и безопасности препарата при наружном его применении у пациентов с легкой и средней тяжестью угревой болезни.

Препарат Изотрексин гель, производства Stiefel Laboratories (Ирландия), является новым комбинированным средством, в состав которого включены 0,05% изотретиноина и 2% эритромицина. Сочетание 0,05% изотретиноина и 2% эритромицина позволяет достичь более выраженного и стойкого эффекта при терапии. Изотретиноин, входящий в состав препарата, снижает салоотделение, устра-

няет фолликулярный гиперкератоз. Эритромицин, другой компонент, входящий в состав препарата, подавляет развитие *P. Acnes* и дает противовоспалительный эффект. При этом снижается выделение бактериями липаз и предотвращается образование комедоногенных жирных кислот из триглицеридов кожного сала. Таким образом, Изотрексин воздействует на все звенья патогенеза акне.

Под наблюдением находилось 200 пациентов в возрасте от 17 до 30 лет с легкой и средней степенью тяжести угревой болезни с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет. В группу для исследования препарата были включены пациенты мужского — 53 (27%) пациента и женского пола — 147 (73%) пациенток, не имеющие острых и хронических системных заболеваний. Ранее в период обострения (за 2–3 мес до использования Изотрексиона) пациенты применяли средства с антибактериальной активностью (27 человек), препараты цинка (26 человек), косметические процедуры проводились 15 пациентам, спиртосодержащие лосьоны применял 21 пациент. Изотрексин гель наносился ежедневно на пораженные участки кожных покровов 2 раза в день, с 12-часовым перерывом, тонким слоем. Исследуемый препарат назначали всем пациентам на протяжении всего периода лечения в виде монотерапии. Изотрексин применялся в течение 12 нед. до появления картины клинического выздоровления паци-

ента. Терапевтическую эффективность оценивали на 4, 8, 12-й неделе лечения. Для оценки использовалась следующая шкала:

- клиническое выздоровление;
- значительное улучшение;
- улучшение;
- незначительное улучшение;
- отсутствие эффекта;
- ухудшение.

Оценка эффективности определялась изменением количества элементов: комедонов, папул, пустул в области лица.

В результате проведенной монотерапии Изотрексином уже через 4 нед. наступило выздоровление у 23 пациентов, значительное улучшение — у 57, улучшение — у 64, после 8 нед. терапии — соответственно у 76, 53, 42, через 12 нед. — у 107, 35, 16 (табл. 1).

За весь период наблюдения препарат был отменен у 15 пациентов в связи с ухудшением состояния кожи, что проявлялось эритемой, зудом, сухостью кожных покровов в местах нанесения препарата (табл. 2). После прекращения использования Изотрексиона все вышеперечисленные симптомы исчезали в течение 1–3 дней без какой-либо дополнительной терапии.

Также пациенты отмечали, что препарат Изотрексин гель удобен в применении, он бесцветный

Таблица 1

Оценка терапевтической эффективности препарата Изотрексин гель при лечении угревой болезни

Показатель клинической эффективности	Срок лечения		
	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
	количество пациентов, абс. (%)		
Клиническое выздоровление	23(12)	67(34)	97(49)
Значительное улучшение	57(28)	43(22)	30(15)
Улучшение	64(32)	32(16)	16(8)
Незначительное улучшение	38(19)	5(2)	12(6)
Отсутствие эффекта	12(6)	15(7)	15(7)
Ухудшение	6(3)	9(4)	15(7)

Таблица 2

Оценка побочных эффектов, зафиксированных при применении Изотрексиона по трехбалльной шкале

Симптом	Число пациентов с оценкой по шкале			Всего
	1 балл	2 балла	3 балла	
Эритема	5	3	0	8
Сухость	1	1	13	15
Шелушение	4	5	3	12
Жжение	3	1	0	4
Зуд	3	3	2	8

и не имеет запаха, удобен при нанесении на пораженные участки кожи, не оставляет ощущения жирности на коже.

Заключение

В ходе исследования была выявлена высокая эффективность препарата Изотрексин при лечении угревой болезни, отмечена хорошая переносимость препарата и удобство его применения, что позволя-

ет сделать вывод, что Изотрексин — препарат выбора в лечении акне легкой и средней степени тяжести как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения.

Литература

1. Cunliffe W., Gerald H.V.G. Acne. Diagnosis and management, 2001, England. P. 166.
2. Fitzpatrick T.B. Dermatology 1945–95: The golden age of treatment // J Dermatol. 1997. Vol. 137. P. 106–108.



КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ

ИЗОТРЕКСИН ГЕЛЬ

Изотретиноин 0,5 мг / Эритромицин 20 мг

Воздействует
на все факторы
развития акне

Крайне низкая
системная
абсорбция



ЛИЦОМ К ЛИЦУ

Доступен
по цене

Отлично
впитывается,
не оставляет
следов на коже



STIEFEL
Research in Dermatology™

Delta Medical

За дополнительной информацией обращайтесь:
125040, Москва, ул. Никонья, д. 14, стр. 1,
т. (495) 981-53-54, 984-77-98

ИЗМЕНЕНИЯ НОГТЕЙ ПРИ ПСОРИАЗЕ

В.М. РУКАВИШНИКОВА

Change of nails at psoriasis

V.M. RUKAVISHNIKOVA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

Приведено описание клинических проявлений ониходистрофии у 142 больных псориазом, а также отличительные признаки, позволяющие дифференцировать их от микотических поражений ногтей. Отмечена их многоликость и сочетанность.

Ключевые слова: псориаз, ониходистрофии

Psoriatic onychias were the most prevalent cases (20%) in the total number of patients with non-fungous onychias referred to the Mycology Department of GU TsNIKI. The article is based on a detailed study and examination of 142 patients with psoriatic nail changes. Their diversity and multi-system nature are noted. In each specific case, it is possible to separate only a predominant kind of nail affection.

Key words: onychias, psoriatic nail changes

Псориаз поражает от 3 до 7% населения планеты и регистрируется у 20–30% больных кожной патологией [1, 2].

Причина псориаза до конца не ясна, несмотря на обилие теорий и концепций его возникновения и развития. Заболевание рассматривается как мультифакторное с участием генетических, иммунных и средовых факторов. Псориаз — это гиперпролиферативное, воспалительное, аутоиммунное заболевание, при котором страдают не только кожа и ногти, но и другие органы [2].

При псориазе первого типа (начинается в раннем возрасте у 60–65% больных, чаще всего в возрасте 16–21 года) в 44% случаев прослеживается связь с наследственностью и системой HLA антигенов. Его отличают большая площадь поражения, более тяжелое течение, высокая частота рецидивов [1, 2].

Псориаз второго типа наследуется лишь у 1% больных, в меньшей мере связан с системой HLA антигенов, чаще поражает людей среднего и пожилого возраста, протекает более доброкачественно, менее резистентен к терапии [1, 2].

Нарушения липидного обмена при псориазе ведут к гиперхолестеринемии, повышению коэффициента атерогенности, накоплению липопротеидов низкой плотности в эпидермисе и дерме, вокруг кровеносных сосудов как в очагах поражения, так и в неизменной коже. Эти нарушения вызывают расстройства микроциркуляции. Нередки изменения углеводного обмена, дисфункция гепато-билиарной системы [3].

У больных псориазом выявляют также нарушения Т-клеточного звена иммунитета. В дермальных

инфильтратах обнаруживают Т-лимфоциты с доминированием Т-хелперов. Иммунные дефекты ведут к образованию цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию. Одним из основных цитокинов является фактор некроза опухоли-альфа, который непосредственно участвует в развитии кожных высыпаний, вызывая активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию, пролиферацию кератиноцитов [4].

К особенностям современного псориаза относят учащение экссудативных и эритродермических форм, нередко поражение кожи волосистой части головы, ногтей, суставов, хроническое течение без ремиссий.

Поражения кожи и ногтей снижают качество жизни больных псориазом. Они приносят пациентам физические и душевные страдания.

Псориазные высыпания чаще всего располагаются на выступающих, преимущественно разгибательных, поверхностях тела: локти, колени, передняя поверхность голени, область поясницы и ягодиц, кожа волосистой части головы.

Достаточно часто при псориазе в патологический процесс вовлекаются ногти, так как они подвергаются постоянным, хотя и малозаметным травмам и защищают богатые сосудами и нервными окончаниями матрицу и ногтевое ложе [5, 6].

Частота выявления измененных ногтей при псориазе варьирует от 9–11 до 40–50%. Поражения ногтей относят к характерным признакам дерматоза [7]. Впервые о поражении ногтей при псориазе упомянуто в руководстве по кожным заболеваниям R. Willan (1809) [8]. В последующем авторы также не обходили вниманием эту проблему. Так, Р. Сабуро [9] писал: «Что хотя нет темы более трудной и темной, чем псориаз ногтей, ею стоит заниматься, так как даже только начинающиеся и слабо-

выраженные изменения могут дать руководящую нить для диагноза и ценные указания в отношении лечения».

Достаточно часто, по нашим данным у 21,1% больных, наблюдается изолированное поражение ногтей, а кожные высыпания появляются позднее, в том числе после нерационального их лечения [10]. Обнаружение поражения ногтей у больных недифференцированным артритом позволяет заподозрить артропатический псориаз и провести более адекватное лечение.

По нашим данным, псориазические онихии составляют 20% всех ониходистрофий [11].

В течение 5 лет мы наблюдали 142 больных псориазическими онихиями, в том числе 67 — женского пола и 75 — мужского пола в возрасте от 6 мес. до 65 лет. У 18 (12,7%) из 142 больных псориазом страдали родители и/или другие родственники.

Достаточно часто мы наблюдали контраст между длительностью и выраженностью кожных проявлений дерматоза и тяжестью поражений ногтей. Так, при длительном (28–30 лет) и распространенном процессе на коже туловища, конечностей, волосистой части головы имелись минимальные изменения единичных ногтей. И напротив, уродующие изменения многих ногтей на пальцах не только кистей, но и стоп наблюдали при минимальном поражении кожи. В таких случаях, заподозрив псориазический характер поражения ногтей, мы с трудом находили типичные псориазические элементы на волосистой части головы, на коже ушей или за ушами, в области пупка, на локтях, головке полового члена, половых губах, подошвах и ладонях, в межпальцевых складках стоп. Иногда сами больные вспоминали о наличии у них в прошлом псориазических высыпаний.

Достаточно часто при поражении ногтей у больных псориазом вовлекаются в патологический процесс суставы. Поражения суставов наблюдаются у 13,5–47% больных [12]. Мы наблюдали артропатический псориаз у 16 (11,3%) больных. Помимо болезненности отмечали нарушение функции и деформацию суставов, чаще пальцев кистей и стоп. Рентгенологически выявляли сужение суставных щелей, остеопороз, остеолитические концевые фаланг, кальцификаты в боковых участках дистальных фаланг пальцев кистей, реже стоп. Почти у всех больных псориазом с поражением ногтей и артропатиями имелись явления остеохондроза шейно-грудного и/или поясничного отделов позвоночника.

У всех наблюдавшихся больных артропатическим псориазом отмечались псориазические изменения ногтей: у 7 пациентов число пораженных ногтей не превышало 5, у 9 больных были поражены не только ногти на пальцах кистей, но и единичные ногти на пальцах стоп.

У 11 из 16 больных наряду с онихиями и артропатиями наблюдали псориазические элементы на коже: единичные типичные бляшки на локтях и/

или на коже волосистой части головы — у 5, распространенные высыпания — у 3, на ладонях и подошвах — у 2, на головке полового члена — у 1 больного. У 5 пациентов псориазические элементы на коже в момент обследования отсутствовали.

Изолированные поражения ногтей выявлены у 30 (21,1%) из 142 больных. У 11 (7,7%) пациентов длительные (до 10–15 лет) их изменения предшествовали другим проявлениям дерматоза. По мнению Ж. Дарье [13], изменения ногтей могут предшествовать кожным проявлениям псориаза и часто остаются после их исчезновения.

Согласно нашим данным, острота воспалительных явлений, выраженность изменений кожи и ногтей, а также число пораженных ногтевых пластин возрастали по мере взросления больных. Так, поражение единичных ногтей (не более 5) наблюдали у 21 из 30 детей в возрасте от 6 мес. до 14 лет и у 11 из 28 больных в возрасте от 17 до 29 лет. В этих двух возрастных группах достаточно часто (в 24% случаев) встречались высыпания на коже по типу акродерматита Аллопо или пустулезного псориаза.

В возрастной группе от 30 до 39 лет изменение единичных ногтей выявлено у 12 больных, множественные поражения — у 26 (у трех из них были поражены 20 ногтей).

В старшей возрастной группе (от 40 до 60 лет и старше) экссудативные проявления дерматоза наблюдали лишь у 4 из 46 пациентов. При этом у 37 больных имело место множественное поражение ногтей (у 29 больных — до 10–15 ногтевых пластин; у 8 больных — 20 ногтевых пластин). Изменение единичных ногтей наблюдали у 9 пациентов.

Разница в числе пораженных ногтей у детей и молодых людей по сравнению со старшими возрастными группами, на наш взгляд, объясняется их более ранним обращением к врачу.

Онихомикоз был ошибочно диагностирован у 89 (62,6%) больных псориазическими онихиями. Противогрибковое лечение проводилось 15 (11%) из 142 пациентов. Все они подолгу (до 8–12 мес.) безуспешно принимали дорогостоящие системные антимикотики (низорал, орунгал, ламизил, дифлюкан и др.). Некоторым из них удаляли ногти или производили чистки. Известно, что такое лечение противопоказано больным псориазом, так как чревато развитием изоморфной реакции, обострением и генерализацией дерматоза, ухудшением состояния ногтей.

Изменения ногтей при псориазе могут быть связаны с поражением матрицы ногтя, ногтевого ложа, кожи околоногтевых валиков или сочетанным поражением перечисленных структур. По мнению многих авторов, патогномоничным и часто встречающимся симптомом псориазических онихий является их наперстковидная истыканность [14, 15]. Мы наблюдали наперстковидную истыканность ногтей лишь у 8 (5,6%) из 142 больных. Равномер-

ные и более глубокие, чем при других дерматозах, ямки (до 1–2 мм в диаметре) появлялись вначале в проксимальной части ногтя, затем распространялись на весь ноготь.

В патологический процесс чаще вовлекались обычно более травмируемые ногти кистей. Наперстковидные вдавления были единичными или покрывали всю поверхность ногтя (рис. 1). Ямочки были изолированными или группировались в поперечные и продольные ряды. Ногти становились блеклыми, тусклыми, рябыми, шероховатыми из-за запыленности каждой ямочки, разрушения блестящего слоя (рис. 2, 3).

Наряду с наперстковидной истыканностью встречались пятнистые или штриховые подногтевые геморрагии от розоватого до коричнево-черного цвета (см. рис. 3, 4), дистальный онихолизис, поперечные

борозды (см. рис. 1, 2). Иногда наперстковидная истыканность становилась как бы многоярусной и там, где ямочки разрушались, можно было видеть слоистость ногтя. При этом ногти не только отделялись от ногтевого ложа по типу онихомадеза (онихолизис в области луночки), но еще и расслаивались и разрушались, оставляя бугры, западения, поперечные и продольные борозды (рис. 5, 6).

У некоторых больных ногти казались несколько утолщенными, отделялись от ногтевого ложа с дистального края и частично разрушались, от чего ноготь становился укороченным в дистально-проксимальном направлении. Одновременно в ногтевых пластинах были видны «масляные» ярко-розовые и белые пятна, а также поперечные полосы. Такие изменения ногтей маскировали наперстковидную истыканность, делая ее малозаметной (рис. 7).



Рис. 1. Наперстковидная истыканность в сочетании с онихолизисом, «масляными» пятнами, белыми пятнами и полосами.



Рис. 2. Наперстковидная истыканность и онихолизис, крапчатость поверхности, отсутствие блестящего слоя ногтя.



Рис. 3. Наперстковидная истыканность и крапчатость многих ногтей, пятнистая геморрагия.

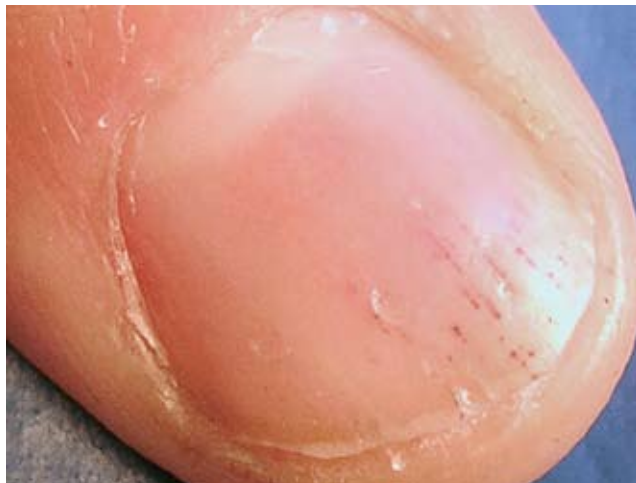


Рис. 4. Наперстковидная истыканность и штриховые геморрагии.



Рис. 5. Многоярусная наперстковидная истыканность, расслоение и деструкция ногтей, желто-зеленое их окрашивание, деформация поверхности с бороздами, буграми, западениями.



Рис. 6. Наперстковидная истыканность и онихолизис, поперечные борозды, наслоения серебристых чешуек, отсутствие блестящего слоя.



Рис. 7. Мало заметная наперстковидная истыканность из-за «масляных» пятен, просвечивающих белых пятен и борозд, серебристо-розового окрашивания ногтей, точечные геморрагии онихолизиса.

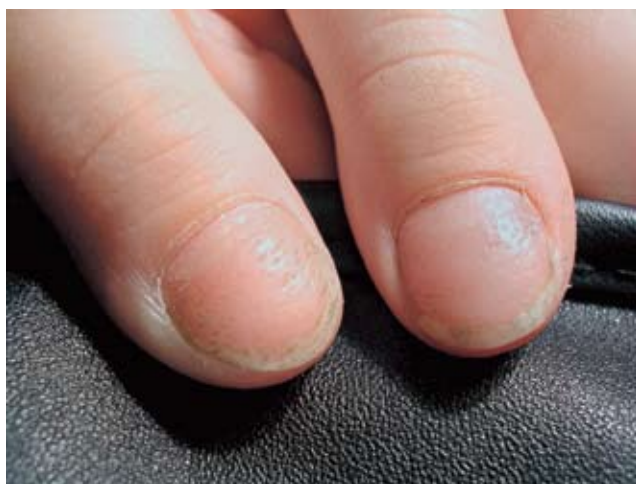


Рис. 8. Наперстковидная истыканность, сохраненный блестящий слой ногтевых пластин.

При расположении наперстковидных вдавленных поперечными или продольными рядами и при сгруппированности их в какой-то одной части ногтя ямки казались более поверхностными, в них обычно отсутствовало шелушение. При этом сам ноготь мог сохранять обычную толщину и розовый цвет (рис. 8).

У большинства пациентов наперстковидная истыканность на момент обследования отсутствовала.

Достаточно частое проявление псориазических онихий — подногтевые расширения сосудов и подногтевые кровоизлияния. Мы наблюдали их у 87 (61,3%) из 142 больных. Известно, что при псориазе в патологический процесс вовлекаются сосуды. При изменении ногтей сосуды резко расширяются и просвечивают сквозь ногтевые пластины в ви-

де «масляных» пятен, обусловленных подногтевой эритемой. При разрыве мелких сосудов возникают подногтевые геморрагии. Они выглядят как пятна, штрихи или полоски, напоминающие занозу (см. рис. 3, 4). Особенно много штриховых кровоизлияний образуется при изменении ногтей по типу койлонихии (ложкообразные ногти). Иногда приподнятая дистальная часть ногтя представляется серовато-черной из-за череды геморрагий, которые видны не только в ногте, но и в мощном подногтевом гиперкератозе (рис. 9). В проксимальной части, в области луночки, такие геморрагии могут выглядеть в виде розово-синюшных пятен, тогда как в дистальной части того же ногтя — в виде штриховых геморрагий (рис. 10). При разрыве расширенных капилляров в толще сосочков выхо-

дующая из них кровь меняется от розово-красного до темно-коричневого, почти черного цвета.

Обычно расширение сосудов предшествует онихолизису, т.е. отделению ногтя от ногтевого ложа. По нашим данным, онихолизис являлся самым частым симптомом псориатических онихий. Чаще ноготь отделялся со свободного, дистального и/или боковых краев — дистальный или дистально-боковой онихолизис. Реже можно было видеть отделение ногтя от ногтевого ложа в его проксимальной части по типу онихомадеза. Еще реже происходило отделение ногтя в его центральной части (между луночкой и свободным краем). Тот или иной тип онихолизиса мы регистрировали у 119 (84%) из 142 больных.

Обычно без каких-либо видимых причин без предшествующих травм, воспаления внезапно, безболезненно один или несколько ногтей, чаще на пальцах рук, начинали отделяться от ногтевого ложа со свободного или боковых краев.

Отделившаяся часть ногтя нередко выглядела утолщенной за счет подногтевого гиперкератоза (рис. 11–13).

Иногда у одного и того же больного на разных пальцах наблюдали онихомадез, начальные проявления дистального онихолизиса с формированием центральной узур, окруженной ярко-красной воспалительной каймой, и полную деструкцию ногтевых пластин (рис. 14).

При развитии онихолизиса на фоне акродерматита Аллопо в процесс вовлекалась кожа концевых фаланг, обычно пальцев кистей. Она выглядела отеочной, покрасневшей, была покрыта пузырьками, серебристыми чешуйками, корочками. Наряду с поражением кожи и ногтей наблюдалось поражение мелких суставов кистей (рис. 15).

При сочетании дистально-бокового онихолизиса с онихомадезом, беловато-сероватые участки дистально-боковой части ногтя соседствовали с изменениями желтовато-зеленоватого цвета в прок-



Рис. 9. Множественные штриховые геморрагии. Грубый нарастающий эпонихий.



Рис. 10. Штриховые и пятнистые геморрагии, онихолизис.



Рис. 11. Зона онихолизиса отграничена яркой широкой каймой.



Рис. 12. Приподнятый дистальный край ногтевых пластин в результате онихолизиса и подногтевого гиперкератоза.



Рис. 13. Грязно-желтый цвет ногтей, онихолизис и выраженный подногтевой гиперкератоз.



Рис. 14. Разнообразные изменения ногтей у одного больного: зона онихолизиса, отграниченная ярко-красной каймой, деструкция дистальной части ногтевых пластин, серебристые чешуйки на ногтевом ложе. Онихомадез и разрушение.



Рис. 15. Акродерматит Аллопо. Зона онихолизиса, отграниченная каймой. Деструкция ногтя V пальца. Артропатия межфаланговых суставов пальцев.



Рис.16. Онихолизис. Онихомадез. Желтовато-зеленое окрашивание ногтей. Высыпания на задних околоногтевых валиках и эпонимии.



Рис. 17. Дистальный и проксимальный онихолизис в одном ногте.



Рис. 18. Однотипное изменение ногтей стоп по гипертрофическому типу. Зона онихолизиса отграничена широкой серо-коричневой каймой, достигающей до луночки. Мощный подногтевой гиперкератоз, приподнимающий ноготь на 5–6 мм над ногтевым ложем.

симальной его части (рис. 15; рис. 16). Кайма, ограничивавшая участки онихолизиса, выглядела насыщенно красной и повторяла очертания воспалительных изменений ногтевого ложа в форме восьмерок, кратеров, впадин (см. рис. 13; рис. 17). Наблюдали также утолщенный эпонихий, зияющую щель между проксимальной частью ногтя и задним околоногтевым валиком. На гиперемированном заднем околоногтевом валике появлялись эрозивно-корочковые элементы. Указанные симптомы напоминали клиническую картину кандидозных онихий и паронихий (см. рис. 16).

У 17 (11,9%) из 142 больных нами обнаружены грибы: у 12 (8,4%) пациентов были выделены дрожжеподобные грибы рода Кандида, у 5 (3,7%) — дерматомицеты. И.Б. Руденко и С.Г. Свирид, обследовав 30 больных псориазом, обнаружили онихопатии у 26 из них [16]. При лабораторном обследовании соскобов с псориагических бляшек и ногтей они выделили в основном с кожи (у 25 больных) грибы рода Кандида, у 11 больных — плесневые грибы, у 7 — дерматомицеты. В ногтях грибы-дерматомицеты были выделены лишь у 2 из 26 больных.

Выявленные грибы мы рассматривали как вторичную инфекцию, осложнившую основной процесс. Санация от грибов приводила лишь к незначительному улучшению состояния ногтей. Положительный эффект оказывала только комплексная терапия псориаза.

На стопах наряду с изменением ногтевых пластин формировался мощный подногтевой гиперкератоз, который приподнимал ногти на 2–5 мм и более. Серовато-коричневая полоса, отграничивавшая отделившуюся часть ногтя, могла доходить до луночки (рис. 18). По своему виду ногти имели сходство с дерматофитным онихомикозом гипертрофического типа. Однако отсутствие грибов при тщательном и повторном микроскопическом исследовании, а также неэффективное длительное (иногда более 1 года) лечение антимикотическими средствами, позволяли исключить онихомикоз.

При проксимальном онихолизисе ноготь отделялся от ногтевого ложа по типу онихомадеза. При этом в области луночки с одного из боковых участков, реже по всей границе с эпонихием, можно было видеть ярко-красные округло-овальные участки и серебристые чешуйки вокруг них. Серебристые чешуйки виднелись также на несколько отечном и гиперемированном заднем околоногтевом валике и на утолщенном с надрывами эпонихии (см. рис. 16, 17).

При формировании онихолизиса в центральной части ногтя беловато-желтоватая масса отделившейся и частично разрушившейся ногтевой пластины располагалась между свободной (дистальной) частью ногтя и луночкой. Иногда отделившаяся часть вскрывалась с одного из краев и в этом дефекте можно было видеть резко гиперемированное ногтевое ложе. При удалении отделившейся части ног-

тя определялись округлые эрозированные участки, окруженные серебристыми чешуйками (рис. 19)

Иногда при центрально-проксимальном онихолизисе определяли дефекты ногтя в форме спаренных восьмерок или блюдца. В одних случаях их заполняла серовато-беловатая масса из кератина, в других — обнажалось ярко-красное, влажное, округлое дно с возвышающимися краями из беловатых чешуек. Вокруг этих элементов просматривалась воспалительная ярко-красная каемка, повторяющая их контуры и имевшая форму восьмерки или круга (см. рис. 17). После удаления отделившейся части ногтя на ногтевом ложе определялись гиперкератотические наслоения с углублениями в них. На обнаженном ногтевом ложе в дистальной или проксимальной частях ногтевых пластин отмечали параллельно идущие, беловатые линии синусоидальной формы с наличием в них серебристых чешуек или деструктивных изменений (см. рис. 13, 14, 17). При остро развившемся онихолизисе ногтевое ложе выглядело ярко-розовым, влажным, покрытым поверхностными эрозиями. После стихания воспалительных явлений на месте бывших эрозий на ногтевом ложе оставались точечные ямки.

Граница онихолизиса часто была окружена полуской застойной гиперемией, вариательной по цвету, форме и величине. Иногда она окаймляла контуры псориагических элементов округло-овальной



Рис. 19. Центральный онихолизис. Отслоение ногтя с бокового края.

формы (см. рис. 13, 16, 17), сочеталась с «масляными» пятнами, кратерообразными углублениями, расположенными на нескольких уровнях. Цвет каемки — чаще розоватый или красновато-синюшный, но мог быть серебристо-желтоватым. При наличии выраженного подногтевого гиперкератоза цвет каемки имел серовато-коричневатые оттенки (см. рис. 18), в ней выявлялись штриховые, точечные или пятнистые геморрагии.

В большинстве случаев описанные выше изменения ногтей приводили к их разрушению. У некоторых больных псориазом деструктивные изменения ногтей возникали очень быстро в результате стрессовых ситуаций или на фоне тяжелого сопутствующего заболевания. Так, у больной, потерявшей в автомобильной катастрофе близких, буквально за неделю разрушились дистальная и проксимальная части ногтя, центральная часть ногтя стала значительно толще, на ней появились бугры и западения. Одновременно развился псориаз кожи волосистой части головы. У другого больного (ВИЧ-инфицированного) деструктивные изменения ногтей развились в течение 3 нед. после перелома костей голени (рис. 20). Одновременно появились псориазные высыпания на коже волосистой части головы.

Обычно же процесс разрушения ногтей протекал достаточно медленно, месяцами или годами. В них не определялась ни луночка, ни свободный край. Ногти становились тусклыми, бугристыми, матово-белого или серебристо-белого цвета, в них были видны пятна и полосы беловатого цвета, пятнистые или штриховые геморрагии, эпонихий становился утолщенным (см. рис. 3, 6, 7).

Деформация и разрушение ногтей развивались по двум направлениям. У одних больных ногти истончались и разрушались, на ногтевом ложе оставались роговые наслоения (см. рис. 14–17, 20). У других больных формировался плотный подногтевой гиперкератоз, который был плотно сращен с ногтями, обуславливая их утолщение (см. рис. 13, 18).



Рис. 20. Деструкция ногтей у ВИЧ-инфицированного больного псориазом.

Наибольшее количество диагностических ошибок выявлено нами при деструктивной форме псориазных ониходистрофий, которые врачи, как правило, принимали за онихомикоз. Таких больных длительно безуспешно лечили наружными и системными антимикотиками.

Сведения об особенностях изменений ногтей у наблюдавшихся нами больных приведены в сводной таблице.

В диагностике псориазных онихий помогает учет всех вышеописанных изменений, в том числе наличие характерных псориазных элементов на коже. Следует отметить, что распространенные псориазные высыпания у больных с поражением ногтей встречались в 4 раза реже ограниченных проявлений дерматоза (у 18 против 77). Ладонно-подошвенные проявления псориаза выявлены нами у 33 (23,2%) из 142 больных. Такую локализацию дерматоза можно, видимо, объяснить повторяющимися, хотя и небольшими травмами при работе, ходьбе, ношении тесной обуви и др., а также спастическими изменениями мелких сосудов конечностей.

По данным литературы, с 1927-го по 1997 г. частота встречаемости ладонно-подошвенного псориаза увеличилась в 3 раза — с 10–12 до 36,3% [17, 18].

При ладонно-подошвенном псориазе высыпания чаще располагались на коже концевых фаланг пальцев. Очаги были четко отграничены от окружающей здоровой кожи. В отличие от грибковых поражений кожи в них были более выражены явления воспаления и гиперкератоза. Обычно оставались интактными типичные места расположения очагов микоза — межпальцевые складки и своды стоп. Иногда в процесс вовлекались только подушечки пальцев и околоногтевые валики, а также эпонихий. Последний утолщался, нарастал на ноготь или отходил от него.

Гиперкератотический вариант псориаза кожи ладоней и подошв мы наблюдали у 14 (9,8%) больных. В этих случаях монотипные псориазные папулы сливались в псориазные бляшки, располагались на симметричных участках стоп, обычно на местах постоянного давления — в предплюсневых и пяточных областях или на концевых фалангах пальцев стоп. Ногти выглядели утолщенными, деформированными, покрытыми бороздами.

Из-за выраженной инфильтрации и гиперкератоза формировались глубокие болезненные трещины, затрудняющие передвижение и ношение обычной обуви.

Псориаз межпальцевых складок мы наблюдали лишь у двух мужчин — 32 и 39 лет. Эта форма псориаза отличается особенным сходством с микозом межпальцевых складок стоп. Для нее была характерна белая окраска бляшек, располагавшихся в межпальцевых и подпальцевых складках. Бляшки были четко отграничены от здоровой кожи окружающей их яркой воспалительной каемкой. Выраженные воспали-

Особенности поражения ногтей у наблюдавшихся больных псориазом

Показатель	Возраст					Всего	
	6 мес. – 14 лет	17–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–60 лет и более	в абс.	%
Число больных	30	28	38	19	27	142	100
в том числе:							
женского пола	16	15	16	7	13	67	47
мужского пола	14	13	22	12	14	75	53
Количество пораженных ногтей:							
до 5	21	11	12	5	4	53	37,3
до 10	7	14	9	8	21	59	41,5
15–20	2	3	17	6	2	30	21,2
Наперстовидная истыканность	5	1	1	1	–	8	5,6
Форма поражения ногтей							
геморрагии	9	21	31	11	15	87	61,3
онихолизис	24	26	32	15	21	110	84
деструкция	1	2	5	4	6	18	12,7
Изолированная онихия	10	7	7	4	2	30	21,2
Ладонно-подошвенный псориаз	10	7	5	6	5	33	23,2
Ограниченное поражение кожи	10	18	24	10	15	77	54,2
Распространенное поражение кожи	–	–	7	3	8	18	12,7
Артропатии	–	1	6	4	5	16	11,3
Наследственность	7	2	4	2	3	18	12,7
Ассоциация с дрожжами / дерматофитами	4/1	1/1	2/1	2/1	3/2	12/5	8,4/3,7
Антимикотическая терапия	1	1	5	3	5	15	11

тельные явления, пузырьково-пустулезные высыпания, а также мацерация и мокнутие отсутствовали.

В заключение приводим отличительные признаки псориаза ногтей, позволяющие дифференцировать его от микотических поражений:

- отсутствует связь поражений кожи и ногтей с посещением бань и бассейнов, пользованием чужой обувью или предметами ухода за кожей и ногтями;

- одновременное поражение (иногда после стрессовых ситуаций) нескольких ногтей на пальцах кистей и стоп;

- поражения ногтевых пластин по преимуществу однотипны, могут быть изолированными и не сочетаться, как при микозах стоп, с поражением кожи стоп с тремя видами шелушения — муковидным, кольцевидным, пластинчатым;

- имеются типичные псориазические высыпания на коже, в том числе на кистях и/или стопах, а также анамнестические указания на наличие псориаза у родственников и/или эпизоды дерматоза у самого больного;

- обострения дерматоза не зависят от времени года, могут развиваться в том числе в результате нерациональной противогрибковой терапии. Применение кортикостероидных кремов и «метода герметизации» приводит к улучшению. (При микозе стоп обострения наблюдаются чаще летом, применение кортикостероидных кремов и «метода герметизации» приводит к ухудшению);

- отрицательные результаты лабораторных исследований на грибы.

Литература

1. Олисова О.Ю. «Современные подходы к ведению больных псориазом» // РМЖ. 2004. Т. 12, № 4. С. 182–185.
2. Кочергин Н.Г. «Псориаз: современные представления и перспективы» // Мед. вест. 2007. Т. 390, №5. С. 9–10.
3. Лыкова С.Г., Петренко С. «Псориаз на фоне метаболического синдрома» // Успехи мед. микологии. М., 2004. Т. 4. С. 110–111.
4. Бадокин В.В. //Болезни кожи. Издательский дом Качество жизни: Медицина. 2006. С. 45–50.
5. Ариевич А.М., Шецирули Л.Т. Патология ногтей. // Тбилиси, 1975. 293 с.
6. Zaias N. The nail in Health & Disease. New York, 1980. 101 p.
7. В кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей; под ред. А.А. Кубановой и В.И. Кисинной. М.: Литтера. 2005. С. 367–386.
8. Willan R. цит. по Ариевич А.М., Шецирули Л.Т. Патология ногтей. Тбилиси, 1975. 293 с.
9. Sabougaud R. Там же.
10. Рукавишников В.М. Микозы стоп. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ЭликсКом. 2003. 332 с. илл.
11. Рукавишников В.М. «Ониходистрофии, ошибочно трактуемые как онихомиоз» // Успехи мед. микологии. М., 2004. № 4. С. 131–134.
12. Helliwell Ph. 1st. World Psoriasis arthritis conferenc. Stockholm. 2006. № 97.
13. Дарье Ж. Основы дерматологии. М-Л. 1930. С. 1065.
14. Samman P. Nageler Krankheiten. Springer-Verlag -Berlin — New York. 1968. 113 p.
15. Berker D., Bristov I., Baran R., Dawber R. Nails appearance and therapy. 2 edition. Martin Dunitz- Galdermeer. 2002. 69 p.
16. Руденко И.Б., Свирид С.Г. «Клиническое значение специфической онихопатии при псориазе» // Успехи мед. микологии. М., 2004. Т. 4. С. 127–128.
17. Heller J. Die Krankheiten der Nagel. 1927. Bd.13. С. 2
18. Разнатовский К.И. // ДМ: Новости. 1998. С. 3–4.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ГИДРАТАЦИИ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОЖИ

О.С. ПАНОВА, Е.И. ГУБАНОВА, Н.Г. ЛАПАТИНА, Е. ЭРНАНДЕС, А. ШАРОВА

Contemporary methods for the assessment of skin hydration and biomechanical properties

O.S. PANOVA, YE.I. GUBANOVA, N.G. LAPATINA, E. ERNANDES, A. SHAROVA

Представлен обзор основных методов исследования функционального состояния кожи. Рассмотрены принципы действия измерительных приборов, определяющих гидратацию, гидролипидную мантию кожи, эластичность, упругость, трансэпидермальную потерю воды. Обсуждаются основные цели и практическая значимость описываемых биофизических методов исследования, а также возможное влияние возраста, внешней среды, проводимой терапии на динамику показателей. Авторы заключают, что использование функциональных методов диагностики позволяет расширить знания о патогенезе некоторых дерматозов, объективно оценивать эффективность терапии с применением технологий, улучшающих состояние кожи, и повысить качество оказания дерматокосметологических услуг.

Ключевые слова: функциональное состояние кожи, корнеометрия, себуметрия, баллистометрия, трансэпидермальная потеря воды, эластичность, СкинЧип

A review of the key methods for the study of the functional status of the skin is provided. Operating principles of instruments to assess hydration, hydrolipidic skin mantle, elasticity, flexibility and transepidermal water loss are reviewed. The authors discuss the key goals and practical value of the described biophysical study methods as well as possible impact of age, environment and conducted treatment on the dynamics of the indices. The authors come to a conclusion that studying biophysical skin properties and its barrier functions by using functional diagnostics methods enables physicians and developers to assess the efficacy of treatment and technologies improving the skin condition on a more reliable and unbiased basis. The use of contemporary methods for the assessment of skin properties makes it possible to study the pathogenesis of certain dermatoses in a greater detail and improve the quality of dermatology and cosmetology services.

Key words: functional status of the skin, corneometry, sebumetry, balistometry, transepidermal water loss, elasticity, SkinChip

Кожа человека является одним из главных органов, участвующих в поддержании гомеостаза организма. Изучение ее функционального состояния является одним из перспективных направлений в дерматологии и дерматокосметологии.

В современной дерматологии при оценке эффективности лечебных и косметических средств, улучшающих состояние кожи, наиболее популярными считаются неинвазивные биофизические методы исследования кожи *in vivo*. Повышение интереса исследователей к подобным методам связано с их доступностью, простотой и быстротой исполнения, информативностью, возможностью статистической обработки результатов.

Первые разработки методов измерения физиологических параметров кожи появились более 30 лет назад, но использовались они исключительно для решения научных задач, связанных с исследованиями кожи, и оценки эффективности/безопасности дерматотропных препаратов. Начиная с середины 80-х годов прошлого века методы функционального анализа кожи используют в следующих целях:

- при проведении наблюдательных, так называемых эпидемиологических исследований,

направленных на получение новых, более детальных знаний об изменениях кожи, происходящих с возрастом и под влиянием различных факторов внешней среды;

- при проведении клинических испытаний новых косметических и лекарственных препаратов и средств наружного применения;
- при проведении сравнительных постмаркетинговых клинических исследований эффективности применения средств и методов в терапии возрастных изменений;
- для диагностики функционального состояния кожи и корректного назначения терапии в ежедневной практике дерматологов.

При оценке функционального состояния кожи одними из наиболее важных параметров являются:

- увлажненность (уровень гидратации рогового слоя);
- биомеханические свойства кожи (вязкоэластические свойства, упругость, прочность на разрыв);
- микрорельеф;
- цветовые характеристики (пигментация, эритема);
- поверхностный pH;
- трансэпидермальная потеря воды;
- жирность.

Методы оценки гидратации

Измерение содержания влаги в роговом слое получило широкое распространение в оценке эффективности проведения процедур с использованием увлажняющих средств. Кроме того, этот параметр имеет большое значение в клинической дерматологии и аллергологии.

Влияние содержания влаги в роговом слое на его механические свойства известно давно. В 1952 г. I. Blank описал изменения эластичности и упругости рогового слоя, связанные с его способностью удерживать экзогенную воду. Первые биофизические методы основывались на исследовании электро- и теплопроводности кожи, поскольку известно, что чем больше ткань содержит влаги, тем лучше она проводит тепло и электричество.

В роговом слое вода находится в двух разных термодинамических формах (что доказано, главным образом, методами дифференциального калориметрического сканирования и термогравиметрии):

- свободная вода, в которой растворены многочисленные ионизированные и неионизированные вещества (соли металлов, аминокислоты, мочевины). Эта вода находится между липидными пластинами межклеточного пространства рогового слоя, куда она поступает из нижележащих слоев эпидермиса. Вода медленно движется в направлении к поверхности кожи, достигнув которой испаряется в атмосферу (процесс носит название «транsepидермальная потеря воды»). Эта вода может замерзать при температуре ниже 0°C;
- связанная вода составляет около 20–30% от общего содержания воды в роговом слое. Она связана электростатическими (нековалентными) связями с кератином, компонентами натурального увлажняющего фактора и липидами рогового слоя и замерзает при более низких температурах.

Количество связанной воды можно оценить дифференциальной калориметрией, термогравиметрией, а также методами, основанными на исследовании эффекта резонанса (ИК-спектроскопия, ядерно-магнитный резонанс). Благодаря данным методам было доказано взаимодействие водной и липидной фаз в роговом слое: при повышении влагосодержания рогового слоя наблюдается изменение структуры его липидных пластов. В дальнейшем было показано, что большинство характеристик кожи, таких как ее рельеф и микрорельеф, липидный и водный баланс, находятся в тесной взаимосвязи друг с другом. Именно водная составляющая играет важную роль в изменении таких характеристик, как рельеф и механические свойства кожи. Таким образом, судить об уровне гидратации можно не только с помощью прямых методов оценки содержания воды в роговом слое, но и косвенно, опираясь на данные методов, определяющих другие характеристики.

Корнеометрия

Корнеометрия является широко распространенным методом прямой оценки гидратации рогового эпидермиса. В работе корнеометра используется принцип конденсаторной емкости (изменения диэлектрических свойств кожи в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое). Кожа является диэлектрической средой, и любые изменения диэлектрической постоянной в результате изменения содержания воды в поверхностных слоях кожи приводят к изменению емкостных характеристик измерительной системы.

Корнеометр обладает рядом бесспорных преимуществ [1]:

- глубина проникновения электрических волн достоверно мала, поэтому измеряется влажность именно на поверхности кожи в пределах рогового слоя;
- кратковременность измерений (около 1 с) предотвращает возможную окклюзию, которая влияет на точность измерений;
- исключается влияние емкости глуболежащих тканей;
- измерительный датчик имеет небольшую массу и прост в применении;
- небольшой размер измерительной головки датчика (диаметр 1 см) делает возможным проведение измерений на любых участках тела.

С учетом того, что корнеометрия позволяет определять суммарное содержание воды в роговом слое, данный метод может применяться как для первичной диагностики патологии кожи, так и для оценки эффективности косметических средств или процедур, направленных на повышение степени гидратации поверхности кожи.

Корнеометрия относится к полуколичественным методам, так как ее результат выражается в условных единицах (баллах или корнеометрических единицах). У каждой модификации прибора имеется своя шкала. Например, у корнеометра «Monaderm Combined Unit CM825/SM 815/ CT 580» (Courage Khazaka) шкала имеет пределы от 0 до 120 ед. Величина ниже 30 ед. характеризует очень сухую кожу, от 30 до 45 ед. — сухую кожу, выше 45 ед. — в разной степени увлажненную кожу.

Установлено, что и температура, и относительная влажность значительно влияют на показатели корнеометрии. [2, 3]. Проведенное нами исследование по изучению сезонных влияний на биомеханические параметры губ и периоральной области также подтвердило влияние температуры и влажности воздуха на увлажненность кожи: в летний период кожа более увлажнена, чем в зимний период.

«СкинЧип» (SkinChip)

Другим прибором, предназначенным для оценки увлажненности кожи, основанном на том же физическом феномене (изменение диэлектрического

сопротивления материала в зависимости от содержания в нем воды), что и корнеометрия, является «СкинЧип» (SkinChip), разработанный и запатентованный исследовательской лабораторией Л'Ореаль.

«СкинЧип» представляет собой электронный контактный датчик, состоящий из множества микросенсоров, измеряющих диэлектрическую проводимость кожи. Каждый микросенсор прибора передает информацию на компьютер, где она трансформируется в оттенки серого. В целом они образуют изображение, отражающее текстуру кожи и уровень ее увлажненности. Чем темнее изображение, тем влажность кожи на данном участке выше. Гидратацию кожи оценивают с помощью статистического анализа уровня яркости (уровня серого) на интересующем участке.

Проведенное на базе московской лаборатории «СкинЛаб» исследование с использованием двух вышеперечисленных приборов позволило сделать вывод, что использование прибора «СкинЧип» благодаря наличию в нем большого количества микросенсоров в некоторых случаях позволяет получить более достоверные результаты измерения [4–6].

К альтернативным методам измерения гидратации относят ИК-спектроскопию, частотный резонанс, ядерно-магнитный резонанс. Кроме того, рядом исследований было показано, что уровень содержания воды в роговом слое является необходимым условием поддержания естественных процессов эксфолиации [7]. Определение степени десквамации кожи с помощью адгезивной ленты позволяет косвенно судить о ее гидратации. После нанесения и удаления адгезивной ленты с поверхности кожи на липкой поверхности ленты остаются слущенные корнеоциты. Затем ленту фотографируют в проходящем свете, после чего анализируют полученное изображение. На основании полученных данных рассчитывают индекс шелушения, который обратно пропорционален степени увлажненности кожи.

Вапориметрия (теваметрия)

К косвенным методам оценки уровня гидратации относят также вапориметрию, поскольку состояние увлажненности кожи напрямую связано с состоянием гидролипидной мантии и липидного барьера рогового слоя.

Вапориметрия (метод оценки индекса трансэпидермальной потери воды — ТЭПВ) основана на измерении давления водяных паров над поверхностью кожи. Сигнал поступает в цифровой анализатор, рассчитывающий, какое количество воды испарилось за единицу времени. Индекс ТЭПВ измеряется в $г/м^2/ч$.

Индекс ТЭПВ часто используют в фармакологических исследованиях, так как он отражает барьерные свойства рогового слоя. Повышение индекса ТЭПВ выше нормы свидетельствует о повреждении/

ослаблении барьерных свойств; снижение индекса ТЭПВ наблюдается в тех случаях, когда на поверхности кожи имеется окклюзионный слой, препятствующий испарению воды.

Показатель ТЭПВ косвенно характеризует состояние гидролипидного барьера кожи. Поскольку этот параметр коррелирует с уровнем гидратации, вапориметрию целесообразно сочетать с корнеометрией и себуметрией. Как правило, при нарастании гидратации отмечается и незначительное повышение ТЭПВ [8].

Также наблюдается корреляция между различной концентрацией повреждающего химического агента (кислот) и степенью изменения показателей ТЭПВ и корнеометрии [9].

Кроме того, установлено, что индекс ТЭПВ и, в большей степени, показатели корнеометрии коррелируют со степенью тяжести течения некоторых заболеваний кожи, например, атопического дерматита [3].

При исследовании влияния условий окружающей среды (температуры и относительной влажности воздуха) на изменение ТЭПВ выявлена сильная корреляционная связь между ТЭПВ и температурой и слабая корреляционная связь между индексом ТЭПВ и влажностью воздуха.

Проведенные нами исследования также выявили зависимость показателей увлажненности и ТЭПВ на коже лица и рук от изменения влажности и температуры воздуха в весенне-летний период (рис. 1).

Исследование состояния липидного баланса кожи

Дополнительным параметром, позволяющим охарактеризовать состояние гидролипидной мантии кожи, является оценка функции сальных желез. Для этого применяют приборы, фиксирующие изменение оптической плотности липофильных пленок, абсорбирующих за определенный временной промежуток жир с поверхности кожи (себуметрия), или проводят визуальный анализ с помощью специальной камеры или пленки, которая меняет цвет при впитывании кожного сала.

Себуметрия

Себуметр — наиболее известный измерительный инструмент для определения количества жира на поверхности гладкой кожи и волосистой части головы. Прибор фиксирует даже незначительные изменения в содержании кожного сала на поверхности кожи. Различные *in vivo* и *in vitro* тесты и эксперименты, описанные в научной литературе, сравнивающие его с другими методами измерений, подтвердили высокую информативность себуметра в дерматологических и косметологических исследованиях.

Датчик, используемый в себуметрии, называется себуметрическая кассета. Внутри кассеты имеется

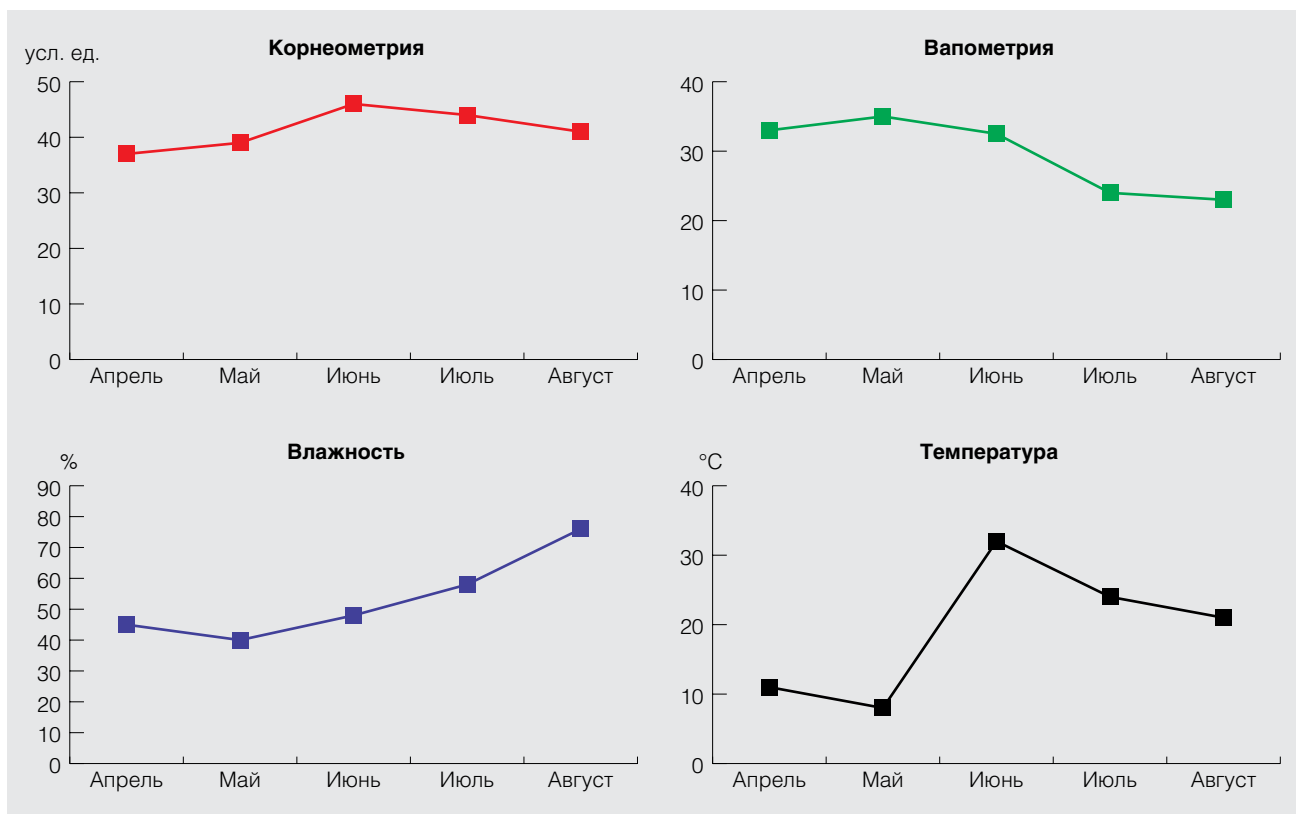


Рис. 1. Сезонные влияния влажности и температуры воздуха на показатели корнеометрии и вапометрии в периоральной зоне.

рулон специальной синтетической ленты, способной впитывать жир. Площадь измерительной головки составляет 64 мм². Одна кассета предназначена для 450 измерений.

Во время измерения небольшой участок ленты прикладывается к поверхности кожи. При абсорбции кожного сала эта пленка становится прозрачной. Для количественного определения секреции измерительный датчик вставляется в отверстие прибора, где анализируется степень прозрачности пленки фотометрическим методом. Светорассеяние на пленке коррелирует с содержанием кожного сала на поверхности кожи. Микропроцессор обчисляет результат, который выводится на дисплей в условных единицах — от 0 до 350 («Monaderm Combined Unit CM825/SM 815/CT 580», Courage Khazaka). Важным аспектом правильно проведенной себуметрии является предварительное очищение кожи спиртосодержащим раствором за 1–2 ч до проведения измерений.

Преимущества метода [1]:

- короткое время измерений предотвращает эффект окклюзии, который может менять итоговый результат;
- незначительное давление датчика на кожу дает возможность повторять измерения без влияния на физиологические функции кожи;
- селективное измерение жирности кожи;

- небольшой размер измерительного датчика позволяет проводить измерения на всех участках тела, в том числе и на волосистой части головы.

Показатель себуметрии широко используется для объективизации результатов противоугревой терапии, заместительной гормональной терапии, применения очищающих средств для разных типов кожи (рис. 2).

При изучении возрастных изменений содержания жира на поверхности кожи нами было показано, что с возрастом происходит уменьшение продукции кожного сала, а применение заместительной гормональной терапии в период постменопаузы приводит к повышению его выделения.

Методы исследования механических параметров кожи

Процессы старения кожи характеризуются изменениями на уровне белковых структур дермы — коллагена и эластина, а также изменениями межклеточного матрикса дермы. Эти процессы проявляются снижением эластичности и ослаблением тургора кожи, что является типичным признаком старения кожи. Поэтому исследование механических свойств кожи рассматривается как обязательный элемент общей оценки изменений кожи, а также эффективности проводимой терапии [10]. Кроме того, показатели эластичности и плотности кожи могут ис-

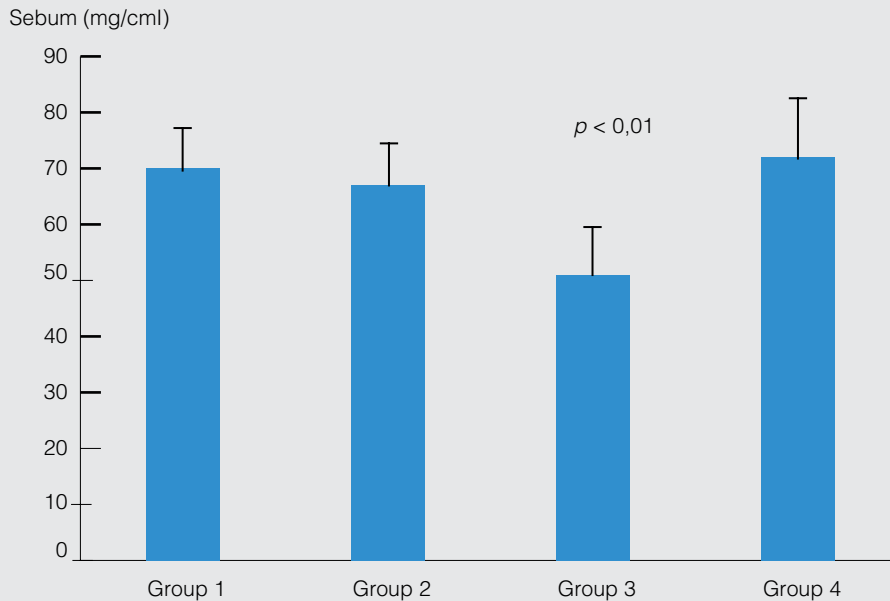


Рис. 2. Результаты себуметрии кожи лба. 1 — женщины 20–35 лет; 2 — женщины 40–55 лет; 3 — женщины 50–60 лет, принимающие заместительную гормональную терапию (ЗГТ); 4 — женщины 50–60 лет, не принимающие ЗГТ. Достоверность различий указана в сравнении с 1, 2, 4-й группой.

пользоваться для формирования типологических и морфологических групп, выявления возрастных тенденций.

При изучении механических свойств кожи чаще других используют понятия «упругость», «эластичность» и «плотность» (жесткость) [11].

Упругость — свойство тела или материала сопротивляться изменению его объема или формы под воздействием механического напряжения, обусловленное возрастанием внутренней его энергии.

Эластичность — способность тела или материала формировать при сравнительно небольших усилиях упругие обратимые деформации без его разрушения.

Плотность (жесткость) — сопротивление тела или материала вдавливанию. Недостаток этой характеристики состоит в том, что твердость не является физической постоянной материалов и представляет собой сложное свойство, зависящее как от упругости и пластичности, так и от метода измерения.

К сожалению, на настоящий момент не существует единой методики, позволяющей объективно и детально охарактеризовать биомеханические свойства кожи *in vivo*. Поэтому все современные описания этих свойств во многом зависят от используемого метода измерения. Отправной точкой для измерения механических свойств кожи является создание деформации с помощью фиксированной силы и последующий анализ степени (глубины) деформации, которая характеризует плотность (твердость) и упругость кожи, и характеристики возврата кожи в исходное состояние, что отражает эластичность.

Основные методы оценки механических свойств:

- Методы поперечной деформации:
 - баллистометрия (метод вдавливания);
 - кутометрия (метод всасывания).
- Методы продольной деформации:
 - тензометрия (метод растяжения);
 - торсиометрия/токметрия (метод кручения).

Наиболее распространенными и доступными методами измерения биомеханических параметров являются методы, основанные на создании поперечной деформации. Несмотря на то что в их основе лежит сходный принцип, при сравнении метода всасывания с методом вдавливания было показано, что оба метода описывают родственные, но не идентичные аспекты механических свойств кожи. Разница в принципе измерения предполагает, что метод всасывания (кутометрия) в большей степени определяет эластичность кожи, в то время как метод вдавливания (баллистометрия) преимущественно измеряет плотность. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие, что на результаты кутометрии оказывают влияние рельеф и толщина кожи [12].

При выборе инструментального оснащения следует учитывать анатомические особенности изучаемой зоны. Принимая во внимание небольшой размер измерительного датчика баллистометра, данный прибор целесообразно использовать на ограниченных участках кожи, обладающих свойствами, существенно отличающимися эту зону от близлежащих. В частности, этот прибор может с успехом использоваться для исследования биомеханических свойств такой деликатной зоны, как губы.

Баллистометрия

Баллистометр (аппарат Dia-Stron Torsional Ballistometer BLS 780, совмещенный с PC) представляет собой своеобразный маятник, который ударяет с неизменной высоты по поверхности кожи. Распространение ударной волны и ответная реакция кожи зависят от состояния эластических волокон и содержания воды. Удар передает коже кинетическую энергию и заставляет подскакивать датчик после удара. Атоничная кожа поглощает большое количество энергии, соответственно на ответное воздействие энергии остается мало, и амплитуда колебаний при воздействии на такую кожу ниже, чем при воздействии на плотную, упругую кожу. Встроенный датчик фиксирует ответные колебания кожи и выстраивает график этих колебаний (рис. 3). Анализ параметров полученной кривой позволяет оценить степень деформации кожи и ее эластичность.

К основным показателям баллистометрии, отражающим вязкоэластические свойства кожи, относят глубину вдавления, ALPHA (профиль поглощения) и AREA (площадь под кривой).

Глубина вдавления (IND — Indentation) — высота первого пика под кривой на графике. Этот параметр показывает, насколько глубоко вдавливается кожа при начальном ударе шарика маятника, и измеряется в миллиметрах (мм). IND напрямую характеризует плотность кожи — чем выше IND, тем меньше плотность кожи.

Профиль поглощения (ALPHA) — этот показатель отражает степень снижения двух эффективных от-

скоков шарика маятника от кожи. Когда он повышается, это означает, что отскок становится все менее и менее выраженным, а кожа — менее эластичной и более вязкой.

Площадь под кривой (AREA) — это площадь под кривой, которая соответствует числу отскоков. Для молодой упругой кожи характерно множество отскоков, поэтому и AREA в этом случае будет большой. Этот параметр напрямую коррелирует с показателем ALPHA.

В проведенных нами исследованиях установлено, что показатель ALPHA с возрастом повышается (рис. 4), а назначение омолаживающих процедур (инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты, Термаж) приводит к его уменьшению.

Кутометрия

Оценка вязкоэластических параметров кожи методом кутометрии (Cutometer, Courage Khazaka) основана на известном принципе вертикальной деформации. Датчик представляет собой полую трубку, внутри которой создается отрицательное давление. В месте, где отверстие соприкасается с поверхностью тела, кожа приподнимается (всасывается в трубку). Высота кожного бугорка и время его возвращения в исходное состояние после того, как давление внутри трубки восстанавливается, фиксируются с помощью оптического сенсора. Оптическая система состоит из источника и детектора света, а также двух призм, расположенных друг против друга, которые отражают свет от источника

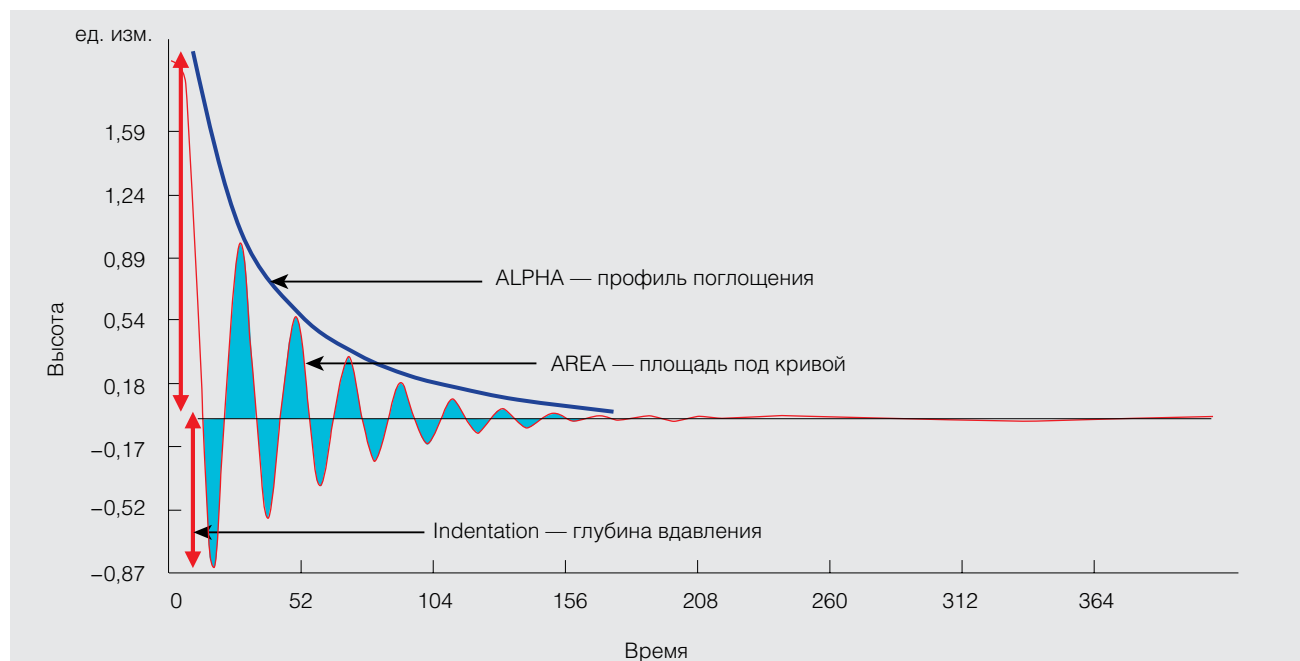


Рис. 3. Показатели баллистометрии.

к детектору. Интенсивность света меняется в зависимости от высоты бугорка. Результат можно представить в виде кривой (рис. 4).

Основные параметры кривой:

U_e — немедленная деформация под действием внешнего воздействия;

U_v — нарастающая деформация вследствие вязкоэластических свойств кожи;

U_f — общая деформация кожи;

U_r — немедленное восстановление при прекращении внешнего воздействия;

U_d — прогрессивное восстановление вследствие вязкости кожи;

U_a — общее восстановление кожи.

Основными показателями кутометрии являются F — общая деформация кожи (или сопротивляемость кожи к отрицательному давлению) и U , отражающий эластичность кожи (способность возвращаться в исходное состояние), что представлено на рис. 6 как $R2 = U_a / U_f$. Более информативным считается параметр U . Чем он ближе к единице (100 %), тем более эластична кожа, т.е. после создания внешней деформации она полностью возвращается в исходное состояние.

Торсиометрия также широко используется для оценки механических свойств кожи и основана на создании скручивающей деформации. Получаемые

результаты представляют в виде кривой с параметрами, аналогичными показателям кутометрии.

Обсуждение

При выборе аппарата для изучения биомеханических свойств кожи следует руководствоваться не только возможностями метода, но и наличием датчика, позволяющего измерить необходимые показатели в исследуемой анатомической зоне.

При исследовании показателей гидратации и биомеханических свойств кожи большое значение имеет выявление корреляционных связей между ними [3, 9]. В проведенных нами исследованиях не обнаружено прямой корреляции между некоторыми из описываемых параметров баллистометрии, корнеометрии и вапометрии. Однако результаты наших последних исследований по изучению влияния антивозрастной терапии на биомеханические параметры кожи показали, что изменения параметров эластичности кожи в процессе лечения коррелировали с положительной динамикой уровня гидратации и/или показателей ТЭПВ [13].

Заключение

Таким образом, применение функциональных методов диагностики позволяет проводить объективное исследование биофизических свойств кожи

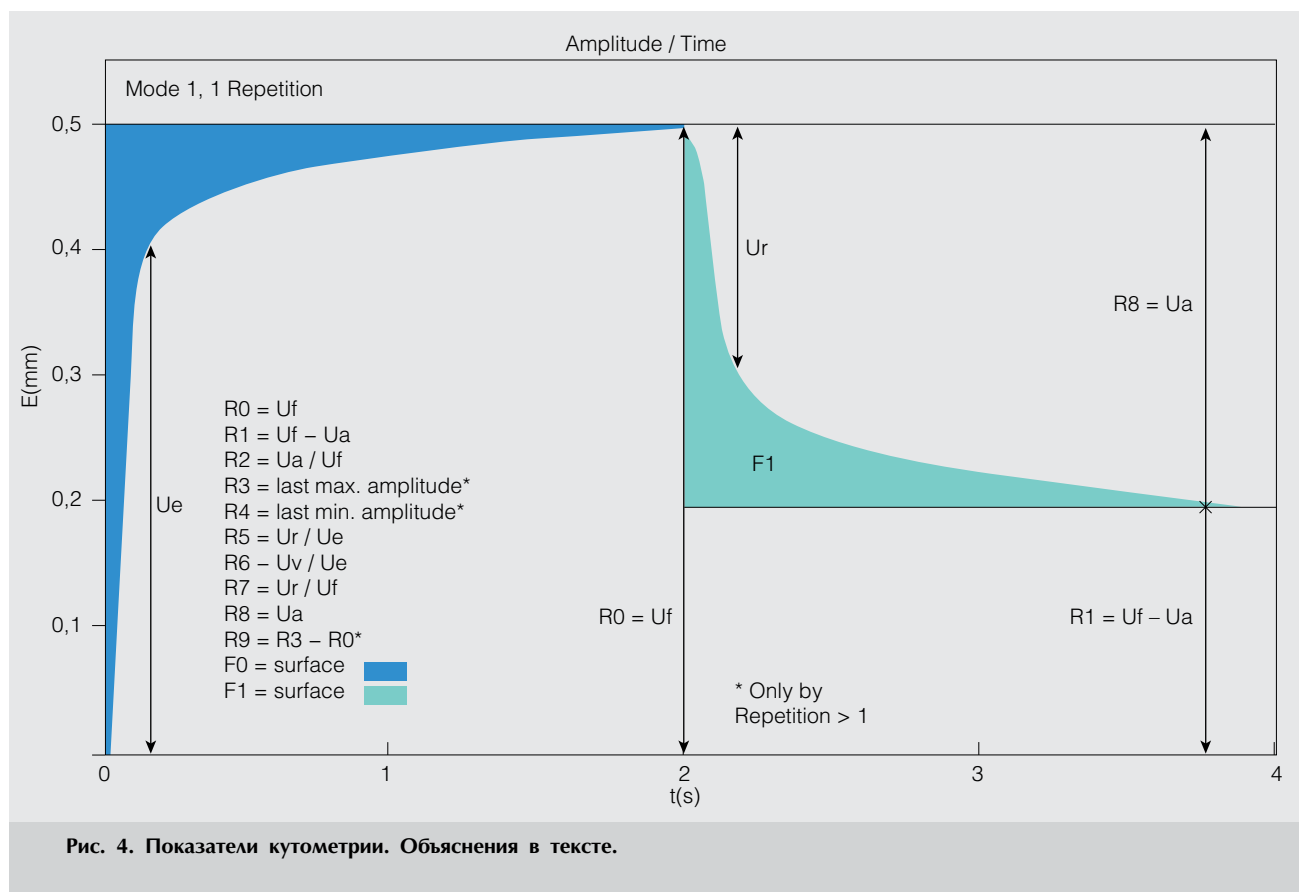


Рис. 4. Показатели кутометрии. Объяснения в тексте.

и ее барьерных функций, а также оценивать эффективность средств наружной терапии и технологий, улучшающих состояние кожи.

Литература

1. Шукина Е.В. Функциональное определение состояния кожи с помощью аппарата «Скин-о-мат»//Натуральная фармакология. 2005. Т. 2. С. 38–41.
2. Cravello B., Ferri A. Relationships between skin properties and environmental parameters. // Skin. Res. Technol. 2008 May. Vol. 14. № 2. P. 180–6.
3. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. // Int. J. Dermatol. 2006. Jun. Vol. 45. № 6. P. 698–701.
4. Caisey L., Goubanova E., Camus C., Lapatina N., Smetnik V., Leveque J.-L. Influence of age and hormone replacement therapy on the functional properties of the lips // Skin. Res. Technol. 2008. Vol. 14. P. 220–225.
5. Caisey L., Gubanova E., Baras D., Leveque J.-L. Unexpected distribution of surface hydration level of the lip // JEADV 2008. P. 1–4.
6. Leveque J.-L., Goubanova E.. Influence of Age on the Lips and Periora Skin // Dermatology. 2004. Vol. 208. P. 307–313.
7. Rawlings A., Harding C., Watkinson A., Banks S., Ackerman C., Sabin R., The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum // Arch. Dermatol. Res. 1995. Vol. 287. P. 457–64.
8. Bernengo J.C., Rigal J. Physical methods of measuring stratum corneum water content// Measuring the skin. Agache P., Humbert P. Springer –Verlag Berlin Heidelberg 2004. P. 112–117.
9. Wu Y, Wang X, Zhou Y, Tan Y, Chen D, Chen Y, Ye M. Correlation between stinging, TEWL and capacitance. // Skin. Res. Technol. 2003 May. Vol. 9. № 2. P. 90–3.
10. Ryu HS, Joo YH, Kim SO, Park KC, Youn SW Influence of age and regional differences on skin elasticity as measured by the Cutometer® // Skin. Res. Technol. 2008. Vol. 14. № 3. P. 354–358.
11. Балабанов Е.И. Кожа человека. Механические свойства. Теплопередача / Аналитический обзор. М. 2001.
12. Smalls LK, Randall Wickett R, Visscher MO Effect of dermal thickness, tissue composition, and body site on skin biomechanical properties//Skin. Res. Technol. Feb. 2006. Vol. 12. № 1. P. 43–49.
13. Лапатина Н.Г., Шарова А. А., Губанова Е.И. Оценка эффективности препарата нестабилизированной гиалуроновой кислоты Вискодерм 1,6 для биоревитализации кожи лица и рук // Эстетическая медицина. 2008. Vol. 7. № 4. P. 459–470.

НИКОЛАЙ КОНСТАНТИНОВИЧ НИКУЛИН

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



22 февраля 2009 г. исполнилось 70 лет со дня рождения директора Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РФ, заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Нижегородской медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Николая Константиновича Никулина.

Николай Константинович родился в 1939 г. в г. Горьком, в семье известных горьковских врачей. После завершения с отличием учебы в Горьковском медицинском институте в 1962 г. связал свою жизнь с нижегородской дерматовенерологией, став учеником выдающегося отечественного дерматовенеролога, профессора Михаила Петровича Батунина.

В 1965 г. Николай Константинович начал свою педагогическую и научную деятельность на кафедре кожных и венерических болезней Горьковского медицинского института, последовательно занимая должности ассистента, доцента (1979 г.), профессора (1991 г.), а в 1994 г. возглавил кафедру.

Первый этап научной деятельности Н.К. Никулина завершился защитой в 1968 г. кандидатской диссертации «Митотическая активность эпидермиса у больных псориазом». Итогом дальнейших исследований, посвященных изучению иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита, была успешно защищенная в 1989 г. докторская диссертация «Роль иммунных нарушений в патогенезе псориатического артрита и методы иммунокоррекции в комплексном лечении больных».

В 1974–1976 гг. Н.К. Никулин работал заведующим кожно-венерологическим отделением военного госпиталя в г. Аден (Народная Демократическая Республика Южный Йемен).

В 1994 г. Николай Константинович назначен директором Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института. В 1997 г. избран членом Евро-Азиатской академии медицинских наук. Неоднократно получал благодарности

ректора Медицинской академии. В 1999 году был награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ.

Профессор Никулин Н.К. — широко известный в Российской дерматовенерологии ученый. Ему принадлежит серия приоритетных исследований в данной области науки. Им опубликовано свыше 200 научных работ, получено 5 патентов на изобретения. Под его руководством и при его непосредственном участии сотрудниками института были выявлены биохимические аспекты костной патологии при псориазе и предложены новые методы лечения с применением остеопротекторных препаратов. Под руководством профессора Никулина Н.К. были начаты приоритетные исследования (совместно с Институтом прикладной физики РАН) по применению в диагностике кожных заболеваний когерентной оптической томографии, открывающие перспективу разработки неинвазивной диагностики кожных заболеваний. Кроме того, под руководством Н.К. Никулина в институте были выполнены приоритетные разработки по применению преформированных физических факторов в диагностике и лечении тяжелых заболеваний кожи — электромагнитных волн миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия), регистрации инфракрасного излучения кожи методами тепло- и радиотермометрии. Проведено изучение роли цитокинов, апоптоза, адгезии, изменения биомембран в патогенезе псориаза, а также регуляции пролиферативной активности эпидермиса при этом заболевании методами математического компьютерного моделирования. Разработаны методы патогенетической терапии кожных болезней с использованием иммунокорректирующей терапии. Впервые в РФ проведены исследования особенностей эпидемиологии, клиники и лечения ИППП в условиях пенитенциарной системы.

Под руководством Никулина Н.К. выполнено 7 кандидатских и 3 докторские диссертации.

Профессор Никулин Н.К. возглавляет Нижегородское научное общество дерматовенерологов и является членом правления Российского общества дерматовенерологов, награжден Медалью РОДВ «За заслуги перед отечественной дерматовенерологией».

В течение многолетнего (с 1965 г.) периода работы профессор Никулин Н.К. зарекомендовал себя прекрасным педагогом, его лекции вызывают неподдельный интерес у слушателей. Он является тонким

диагностом и прекрасным врачом, всегда доброжелательно относится к своим коллегам, сотрудникам, ученикам.

Свой юбилей Николай Константинович встречает в расцвете творческих сил, полный энергии и научных планов.

Редакция журнала сердечно поздравляет юбиляра с днем рождения, желает ему здоровья, больших творческих успехов.

ЮРИЙ ЭДУАРДОВИЧ РУСАК

К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



15 марта 2009 г. исполнилось 55 лет со дня рождения и 32 года научно-педагогической деятельности Русака Юрия Эдуардовича — доктора медицинских наук, профессора, заведующего курсом дерматовенерологии Сургутского государственного университета.

Русак Юрий Эдуардович родился в 1954 г. в г. Новочеркаске Ростовской области. В 1977 г. закончил с отличием лечебный факультет Карагандинского государственного медицинского института. В 1982 г. закончил аспирантуру при Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (ЦКВИ) г. Москвы. В 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Повышение эффективности фотохимиотерапии больных псориазом этимизолом с учетом функционального состояния системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников».

Работал на кафедре дерматовенерологии Карагандинского государственного медицинского института ассистентом, доцентом, в 1993-1997 гг. — заведующим кафедрой. С 1992 по 1997 г. являлся председателем областного научного общества дерматовенерологов Карагандинской области, в 1995-1997 гг. — член правления республиканского научного общества дерматовенерологов Казахстана и эксперт ВАК РК.

В 1997 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему

«Разработка и совершенствование патогенетических методов лечения псориаза на основе фототерапии». Звание профессора получил в 2001 г.

С 1997 г. профессор по курсу дерматовенерологии Сургутского государственного университета. Являлся заместителем декана медицинского факультета, членом Совета СургУ и МФ.

Опубликовал 148 печатных работ, из них 13 учебно-методических, 2 монографии. Кроме того, имеет 1 патент РФ и 11 рационализаторских предложений.

Учителями и наставниками Ю.Э. Русака были профессора: Римма Георгиевна Акимочкина, Амаяк Артемович Каламкарян, Владимир Алексеевич Самсонов.

Под руководством Ю.Э. Русака защищено 2 кандидатских диссертации, осуществляется руководство 6 аспирантами.

Многочисленно выступал с научными докладами на конференциях различного уровня, в т.ч. международных. Основной сферой научных интересов является изучение проблем патогенеза и фототерапии псориаза, ладонно-подошвенных кератодермий, розовых угрей, атопического дерматита, мелкоочечного кератолиза, ониходистрофий и других хронических дерматозов. Совместно с учениками впервые в отечественной науке показал роль геликобактерной инфекции в патогенезе розовых угрей, впервые обратил внимание на проблему мелкоочечного кератолиза, сформу-

лировал клинико-диагностические критерии приобретенных ладонно-подошвенных кератодермий, парамикозов, предположил вероятное участие мезодермального кожного сосуда в развитии аллергодерматозов. Активно внедряет в практику здравоохранения новые методы лечения и диагностики кожных заболеваний.

Ю.Э. Русак является членом диссертационного совета при Новосибирской государственной медицинской академии. Имеет высшую врачебную квалификационную категорию, проводит большую лечебно-профилактическую и консультативную работу в Сургутском кожно-венерологическом диспансере, Окружной клинической больнице, Окружном

перинатальном Центре. Награжден нагрудным знаком Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации.

Ю.Э. Русак зарекомендовал себя как опытный преподаватель, имеющий большую популярность среди студентов, высококвалифицированный ведущий специалист-дерматовенеролог. В коллективе пользуется заслуженным уважением за принципиальность, высокую ответственность, добросовестное отношение к обязанностям.

Редакция журнала поздравляет юбиляра с днем рождения и желает ему дальнейших творческих успехов.

Правила публикации

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

14 октября 2008 года решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки России введен новый порядок формирования Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» просит вас ознакомиться с правилами оформления статей, представляемых для публикации. Обращаем ваше внимание на то, что строгое соблюдение данных правил существенно сокращает срок публикации материала. Плата с авторов и аспирантов за публикацию рукописей в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» не взимается.

О том, на каком этапе редакционной работы находится в данный момент представленная к публикации работа, вы можете узнать на странице нашего сайта в разделе «для авторов».

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

На титульной странице работы следует указывать:

- 1) инициалы и фамилии авторов;
- 2) название статьи;
- 3) название отдела, должности и учреждения, в котором работает автор. Если авторами публикации являются сотрудники разных учреждений, следует обозначить их принадлежность с помощью нумерации;
- 4) фамилию, имя и отчество авторов полностью, должность и контактную информацию каждого из них (точный почтовый адрес, телефон / факс с указанием кода города и адрес электронной почты). К статье должны быть приложены завизированное руководителем и заверенное круглой печатью официальное направление из учреждения, на базе которого выполнена работа, и экспертное заключение. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной. Необходимы копии авторского свидетельства, если документы упомянуты в тексте статьи.

Текст должен быть набран в текстовом редакторе Microsoft Word версии Microsoft Office 2003 через двойной интервал, с полями не менее 25 мм, шрифтом Times New Roman размером 14 пунктов, выравнивание по ширине. Иллюстрации (рисунки, фотографии) представляются в формате *.jpg. Все иллюстрации должны иметь подпись. Таблицы должны иметь заголовок; используемый в них цифровой материал должен быть статистически обработан. В тексте должна присутствовать ссылка на все представленные таблицы и иллюстрации. Каждая таблица и иллюстрация должна располагаться на отдельном листе. Все страницы необходимо последовательно пронумеровать. Статью следует отправлять

в электронном виде в формате *.doc по адресу vestnik@cnikvi.ru, margo@cnikvi.ru или представлять на CD. Размер электронного письма не должен быть более 1 Мб, в случае превышения указанного размера иллюстрации необходимо выслать в виде отдельных электронных сообщений.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

Необходимо предоставить один экземпляр на бумажном носителе: статья должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги формата А4. Количество авторов работы не должно превышать 6 человек.

Материалы статьи располагаются в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы и иллюстрации. Титульная страница должна содержать название статьи, фамилию и инициалы каждого автора, название учреждения, из которого выходит статья. В случае если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью цифровых меток соотнести каждого автора с его организацией.

Резюме, начинающееся с инициалов и фамилий авторов и названия статьи, не должно превышать $1/2$ страницы. В конце резюме указываются 3–5 ключевых слов. Резюме в сжатой форме должно отражать материалы и методы исследования, содержание работы и выводы. На его основании читатель должен составить представление о предмете и результатах исследования. Все сокращения в резюме должны быть развернуты.

Измерения приводятся в единицах Международной системы (СИ) и по шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов и терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи и резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Предоставляемые для публикации материалы должны соответствовать «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

Объем оригинального исследования не должен превышать 10 страниц, сообщения — 4, обзора литературы — 12 страниц. При подготовке материала следует использовать современную русскоязычную научную терминологию.