

Инновационный комплекс TLR2-Regul в комплексной терапии дерматозов с высоким риском инфицирования: себорейного дерматита и акне

Е.С. Снарская, С.С. Кряжева, А.А. Лавров

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Рассмотрены вопросы патогенеза себорейного дерматита и акне с позиции активации механизмов врожденного иммунитета, основанного на регуляции Toll-подобных рецепторов (TLR), что создает новые пути их терапии препаратами, взаимодействующими с TLR2. Представлен собственный клинический опыт применения инновационных препаратов компании "Uriage" (Франция), содержащих запатентованный комплекс TLR2-Regul для лечения дерматозов с высоким риском инфицирования.

Ключевые слова: себорейный дерматит, акне, врожденный иммунитет, Toll-подобные рецепторы (TLR)

TLR2-REGUL INNOVATION COMPLEX IN COMBINED THERAPY OF DERMATOSES WITH HIGH RISK OF INFECTION: SEBORRHEIC DERMATITIS AND ACNE

E.S.Snarskaya, S.S.Kryazheva, A.A.Lavrov

The pathogenesis of seborrheic dermatitis and acne is discussed from the viewpoint of congenital immunity stimulation, based on Toll-like receptor (TLR) regulation; this approach opens new vistas of these conditions therapy by drugs reacting with TLR2. The authors present clinical experience gained in the use of innovation drugs manufactured by Uriage (France), containing TLR2-Regul patented complex for therapy of dermatoses with high risk of infection.

Key words: seborrheic dermatitis, acne, congenital immunity, Toll-like receptors (TLR)

Лечение широко распространенных заболеваний кожи, развитие которых связано с жизнедеятельностью микроорганизмов *Malassezia furfur*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus aureus*, получило новые перспективы в связи с созданием инновационной группы препаратов, способных модулировать иммунный ответ. К таким дерматозам можно отнести себорею, себорейный дерматит (СД), вульгарные угри, которые составляют до 5% всей кожной патологии [2].

СД развивается в себорейных участках и крупных складках кожного покрова. В его развитии рассматривают роль нескольких факторов: особенности секреции кожного сала, колонизацию и метаболизм кожной микрофлоры (*Malassezia* spp.), индивидуальную предрасположенность [12]. Известно, что свыше 99% микрофлоры нормальной кожи представлено пропионовыми бактериями, стафилококками и дрожжами рода *Malassezia*. Последние отличаются липофильностью и даже липозависимостью. Главный источник липидов для *Malassezia* — продуцируемые сальными железами насыщенные жирные кислоты. Специфическая колонизация себорейных зон кожи микроорганизмами во многом определяется большим количеством находящихся в ней крупных сальных желез и значительным количеством волос в этих областях. При СД изменяется состав кожного сала и повышает-

ся рН, что ведет к нарушению кислотной мантии кожи и значительному снижению или потере ее бактерицидных свойств, создавая условия для размножения патогенной и сапрофитной флоры [1]. Сапрофитные микроорганизмы (в том числе грибы рода *Malassezia*) при нарушении баланса становятся патогенными, что усугубляет течение дерматоза и выражается в усилении гиперемии, шелушения и зуда. При неблагоприятных условиях организм утрачивает способность контролировать рост этих грибов, и их количество значительно увеличивается [3].

Дебют заболевания часто приходится на период пубертата у мужчин [6, 7], что объясняется повышением содержания липидов кожном сале на фоне андрогенной стимуляции сальных желез [8]. Изменения соотношения разных липидных фракций кожного сала вызывают повреждение кератиноцитов во время их дифференциации и секреции интерлейкина-1 (ИЛ-1), что приводит к гиперкератозу и к началу развития микрокомедонов.

У людей с нормально функционирующей иммунной системой СД встречается в 1—3% случаев, однако на фоне иммунодефицитных состояний этот показатель выше — от 30 до 83%, отчего СД может быть одним из ранних маркеров ВИЧ-инфекции [4, 5, 8, 11, 13]. Помимо неоспоримой роли гуморального звена

Сведения об авторах:

Снарская Е. С. — д-р мед. наук, проф.; Кряжева С. С. — канд. мед. наук, проф.; Лавров А. А. — клин. ординатор (andrewchern@mail.ru).

иммунитета в патогенезе СД появились сообщения о важной роли врожденного иммунитета. Воспалительный ответ, запускаемый при встрече с микроорганизмами, в частности, рода *Malassezia*, *P.acnes* может быть разной интенсивности [2] и связан с активацией особых Toll-подобных рецепторов (TLR) 2 [11]. При вульгарных угрях патологический фолликулярный гиперкератоз создает благоприятные анаэробные условия для развития *P.acnes* и формирования комедонов, кроме того, секрет сальных желез является субстратом для размножения *P.acnes*. Поскольку пропионобактерии акне практически мало доступны для нейтрофилов и моноцитов человека [14] на первый план выходит способность врожденного иммунитета подавлять возбудителя. Активность *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающие сальную железу. Устойчивость этих бактерий и дефект В-клеточного иммунного ответа вызывает персистенцию возбудителя и выработку еще большего количества цитокинов. Возникает порочный круг, и интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания [15].

На первом этапе реакций, инициируемых врожденным иммунитетом происходит связывание компонентов клеточной стенки *P.acnes* с TLR2 на мембране тканевых макрофагов, что стимулирует выработку ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α и фактора хемотаксиса моноцитов. Продолжающееся возбуждение TLR2, высокая концентрация ИЛ, способствуют каскадному нарастанию уровня ИЛ-8, который является мощным фактором хемотаксиса нейтрофилов, и ИЛ-12, стимулирующего образование активных CD4⁺-клеток — Т-хелперов. При акне больше всего в процесс вовлечены TLR2 — структуры клеточной стенки *P.acnes* (в основном гликопептиды). Действуя как лиганды, они активируют в основном TLR2 (и TLR4) и, таким образом, индуцируют экспрессию цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6 в фолликулярных кератиноцитах, а также продукцию ИЛ-8 и ИЛ-12 в макрофагах. Экспрессия антимикробных пептидов себоцитов и кератиноцитов повышается.

Таким образом, TLR являются важным компонентом иммунной системы. Нарушения в опосредуемых TLR реакциях могут приводить к нарушению регуляции воспаления и повышенной восприимчивости организма к инфекции. TLR распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) микроорганизмов (бактерий, дрожжеподобных грибов или вирусов). На сегодняшний день описано более 13 типов TLR [10], из которых наиболее хорошо изучены 11.

В работе M. Ionescu [9] проведена оценка действия комплекса TLR2-Regul[®] ("Uriage", Франция) на экспрессию ИЛ-8, одного из главных цитокинов, выделяемых при активации TLR2 в кератиноцитах при контакте с микробными экстрактами. Образцы кожи были инкубированы в течение 1 ч при температуре 37°C с добавлением моноклональных анти-TLR2-антител (Tebu[®], 20 мкг/мл) или без их добавления (контроль). В исследуемой группе образцы кожи обрабатывали эмульсией, содержащей комплекс TLR2-Regul (20 мл

на каждый образец), или его проводником. В течение 1 ч к образцам кожи добавляли инактивированные экстракты *P. acnes*, или *S. aureus*, или *M. furfur* (20 мл на каждый образец). После инкубации в течение 24 ч (для *P. acnes* и *S. aureus*) или 48 ч (для *M. furfur*), методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ИЛ-8. Результаты работы показали, что все микробные экстракты спровоцировали значительное повышение экспрессии ИЛ-8 во всех образцах кожи ($p < 0,001$). В то же время в коже, предварительно обработанной анти-TLR2-антителами, экспрессия ИЛ-8 не повысилась, а в образцах кожи, обработанных комплексом TLR2-Regul[®], отметили значительное снижение продукции ИЛ-8 (на 82% в сравнении с таковой в контроле; $p < 0,001$).

В другом исследовании [9] больные СД ($n = 115$) получали наружно препарат, содержащий регулятор TLR2 (TLR2-Regul[™]) (группа А) или индифферентный крем (группа В). Через 4 нед, после окончания лечения, рецидив заболевания отметили у 15 (26%) больных в группе А и 50 (43%) — в группе В, через 8 нед — соответственно у 12 (21%) и 23 (40%). Таким образом, у больных, получавших наружно комплекс TLR2-Regul[™] зафиксировали более низкий уровень рецидивов СД, что является новой терапевтической возможностью предотвращения или уменьшения рецидивирования СД.

Мы использовали средства, содержащие комплекс TLR2-Regul, способные ограничивать рост и размножение микроорганизмов, Линия средств, разработанных лабораторией "Uriage" (Франция), представлена серией D.S. для лечения и ухода за кожей больных себореей и СД в виде очищающего геля и эмульсии и средством Исеак[®] А.І. (гель и эмульсия) для базового ухода за проблемной кожей.

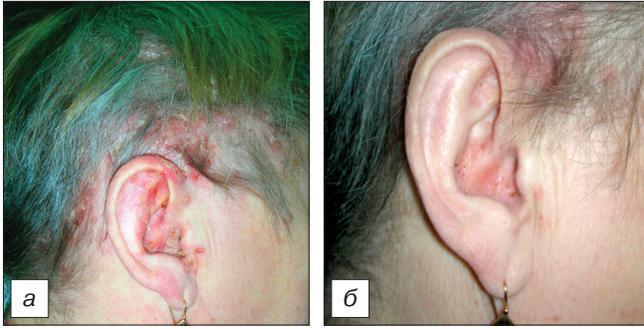
Очищающий пенящийся себорегулирующий гель D.S. предназначен для ежедневного умывания кожи лица, тела, мытья волосистой части головы, содержит TLR2-регулирующий комплекс, пироктон оламин, термальную воду Урьяж, мягкие очищающие компоненты, релипидирующий комплекс без включения ароматизаторов и парабенов. Гель мягко очищает кожу, регулирует баланс сапрофитной флоры, оказывая противогрибковое действие на *Malassezia*. Снижает шелушение, уменьшает покраснение и зуд, возвращая коже состояние комфорта.

Эмульсия D.S. оказывает реструктурирующее, увлажняющее и успокаивающее действие, содержит TLR2-регулирующий комплекс, пироктон оламин, термальную воду Урьяж, ароматизаторы и парабены отсутствуют. Значительно уменьшает раздражение, зуд, шелушение и покраснение кожи. Наносится на предварительно очищенную кожу 1—2 раза в день.

Мягкий очищающий гель Исеак[®] А.І. обеспечивает глубокое очищение кожи от загрязнений и излишков себума, восстанавливает баланс микрофлоры. В состав средства входит экстракт кипреи, пироктон оламин, гликоль, термальная вода Урьяж. Применяется утром и вечером.

Эмульсия Исеак[®] А.І. содержит комплекс TLR2-Regul, пироктон оламин, никотинамид 4%, термальную воду Урьяж. Является средством базового противовоспалительного ухода для жирной и проблемной кожи. Способствует регрессу уже существующих воспалительных элементов и препятствует образованию новых. Наносится утром и вечером на кожу лица.

Под нашим наблюдением находились 15 больных в возрасте от 18 до 38 лет. Из них у 10 (7 мужчин и 3 женщины) диагностировали СД, у 5 (3 мужчины и 2 женщины) — сочетанную патологию в виде СД и



Больная Л. Себорейный дерматит
а — до лечения; б — после лечения.

вульгарных угрей (легкой и средней степени тяжести). Все пациенты использовали препараты в течение 3 мес.

При СД больные использовали для умывания кожи лица, мытья тела, волосистой части головы очищающий пенящийся себорегулирующий гель D.S., после чего на пораженную кожу наносили эмульсию D.S. 1—2 раза в сутки. В течение 1-й недели лечения отметили устойчивую положительную динамику в виде постепенного регресса симптомов заболевания (эритема, шелушение, зуд). Полный регресс клинических симптомов произошел к концу 3-го месяца лечения.

При сочетанной патологии на участки кожи с угревой сыпью назначали мягкий очищающий гель Исеак® для ежедневного очищения кожи и эмульсию Исеак® А.И.

К концу 1-го месяца лечения наблюдали значительный регресс угревой сыпи: комедонов — на 40%, папул на 30%, пустул на 100%. Через 3 мес у 70% больных наступила клиническая ремиссия, у 30% отметили единичные папулезные высыпания и открытые комедоны. Далее всем больным рекомендовали продолжить применение средств линии Исеак® для постоянного очищения кожи. Переносимость терапии была хорошей, побочные эффекты отсутствовали.

Приводим два клинических примера.

Больной С., 20 лет, страдает СД, вульгарными угрями легкой степени тяжести. Считает себя больным с 15 лет, когда впервые отметил появление высыпаний на коже лица и волосистой части головы, повышенную жирность кожи. К врачу не обращался, самостоятельно использовал различные косметические средства с временным непродолжительным эффектом. Ремиссии были непродолжительными. В октябре 2011 г. обратился к дерматологу в связи с очередным обострением кожного процесса.

Объективно. Патологический процесс носит островоспалительный характер. Локализуется на волосистой части головы и коже лица. Представлен полиморфными высыпаниями в виде множественных открытых и закрытых комедонов, единичных мелких пустул с гнойным содержимым. На поверхности обеих щек визуализируются единичные атрофические рубчики. На коже волосистой части головы обилие мелких муковидных чешуек, эритематозные пятна и бляшки.

При бактериологическом посеве с поверхности кожи лица и волосистой части головы, а также содержимого пустул выявили грибы рода *Malassezia*, грамположительные кокки рода *Staphylococcus* и анаэробные палочки рода *Propionibacterium*.

Назначили наружную терапию в виде шампуня с кетоконазолом 2%, мазь с адапаленом (в течение 2 нед для купирования острого воспалительного процесса). В качестве базового ухода пациент использовал средства лаборатории "Uriage" (Франция), содержащие комплекс TLR2-Regul (гель для умывания, эмуль-

сия А.И.) в течение 3 мес, что сопровождалось уменьшением зуда, шелушения уже в 1-ю неделю применения и способствовало устранению проявлений угревой болезни. Пациенту предложено дальнейшее длительное использование средств серии Исеак® с целью профилактики рецидивов.

Б о л ь н а я Л., 53 года, страдает СД. Считает себя больной в течение 5 лет, когда впервые отметила появление высыпаний на коже волосистой части головы, зуд, перхоть. Самостоятельно использовала различные шампуни против перхоти. К дерматологу не обращалась. Процесс носит волнообразное течение с периодами ремиссии в летнее время.

Объективно. Патологический процесс носит острый воспалительный характер, локализуясь на коже волосистой части головы, ушных раковин. Представлен множественными участками эритемы, интенсивно красного цвета, от 1—2 до 3—5 см в диаметре, склонными к слиянию, на ее поверхности имеются жирные чешуйки, легко снимающиеся при поскабливании. Субъективно зуд (см. рисунок, а).

Назначена наружная терапия: шампунь с кетоконазолом 2%, мометазона фураат в виде 0,1% лосьона с целью купирования острого воспаления (в течение 1 нед). Затем больная получала очищающий гель для умывания D.S. и эмульсию D.S. на протяжении 3 мес. В результате проведенной терапии достигнута ремиссия заболевания (см. рисунок, б). Больной рекомендовано продолжить дальнейшее использование препаратов на основе комплекса TLR2-Regul для профилактики рецидивов.

Таким образом, применение инновационных средств на основе TLR2-Regul в комплексной терапии СД и вульгарных угрей показало их высокую эффективность проявляющуюся в виде быстрого регресса клинических симптомов, сокращения длительности рецидивов, продления ремиссии, что в итоге позволяет повысить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А., Филиппова В.А., Горячкина М.В. // *Consilium Medicum*. — 2009. — № 2. — С. 34—38.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамбас, Т.М. Лотти. — М.: МЕД-пресс; 2009.
3. Илешина Т.В. // *Рус. мед. журн.* — 2004. — № 5. — С. 23—27.
4. Соколова Т.В., Квитинская Н.А., Мокроносова М.А. // *Иммунол., аллергол., инфектол.* — 2009. — № 2. — С. 99—100.
5. Cook B.A., Warshaw E.M. // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 103—118.
6. Erchiga V.C., Martos O.J., Cassano A.V. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 143. — P. 799—803.
7. Fritsch P.O., Reider N. Other eczematous dermatoses / Eds J.L. Bologna et al. *Dermatology*. Vol. 1. — New York: Mosby; 2003. — P. 215—218.
8. Gupta A.K., Kohli Y., Summerbell R.C., Faergemann J. // *Med. Mycol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 1—9.
9. Ionescu M.A., Baroni A., Brambilla L. et al. // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* — 2011. — Vol. 146, N 3. — P. 185—189.
10. Kang S., Sauls L., Gaspari A. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 54, N 6. — P. 951—953.
11. Obler D.A., Collett E., Hsieh M. et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — Vol. 124, N 1. — P. 151—159.
12. Picardo M., Cameli N. Seborrheic Dermatitis / Eds H. Williams et al. *Evidence-Based Dermatology*. — Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. — P. 164—170.
13. Smith K.J., Skelton H.G., Yeager J. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1994. — Vol. 31, N 5, Pt 1. — P. 746—754.
14. Webster G. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2008. — Vol. 58, N 5. — P. 794—795.
15. Zaenglein A.L., Thiboutot D.M. // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118, N 3. — P. 1188—1199.

Поступила 06.02.12