из областного центра прислан на консультацию с диагнозом неуточненного дерматита, проконсультирован дерматологом областного кожно-венерологического диспансера (ОКВД), где поставлен диагноз себорейного дерматита и рекомендовано наружное противовоспалительное лечение. На повторный прием не явилась.

В марте 2008 г. вновь обратилась за помощью с жалобами на сохраняющиеся высыпания в течение года. Ребенок госпитализирован в детское отделение ОКВД. При поступлении высыпания локализовались на коже груди, спины, на лице (в лобной области с переходом на височные области и за ушные раковины). Предоставлены фолликулярными гиперкератотическими папулами розово-красного цвета, покрытыми мелкими корочками и сливающимися между собой в очаги, которые захватывают большую поверхность кожи. На этом фоне видны микровезикулы с мутным содержимым, кое-где вскрывшись, они образовали микроэрозии.

Отмечено изменение ногтей: видны продольные и V-образные белого цвета полосы. Свободный край расслоен. В полости рта изменений нет (**рис. 1,** *а—в*).

При обследовании выявлена сопутствующая патология — гипертрофия небных миндалин, астеноневротический синдром, хронический гастродуоденит, вторичный спонтанный иммунодефицит по смешанному типу, субкомпенсированный.

Общеклинические и биохимические анализы крови без патологии. Выполнены две диагностические биопсии с кожи груди. Результаты гистологического исследования первого биоптата: эпидермис с очаговым гиперкератозом и надбазальным пузырем, заполненным акантолитическими клетками; в дерме умеренно выраженная инфильтрация. При исследовании второго биоптата наблюдали эпидермис с акантозом, гиперкератозом; видны роговая пробка, надбазальный пузырь с акантолитическими клетками; круглые тела в роговом слое; в дерме лимфогистиоцитарные инфильтраты (**рис. 2**, *а*, *б*).

На основании данных клинической картины, гистологического исследования поставлен диагноз болезни Дарье.

В стационаре ребенку назначили следующую терапию: неотигазон 10 мг в сутки в течение 8 нед с дальнейшей поддерживающей дозировкой 10 мг 1 раз в месяц. Наружно получала адвантан, радевит, фукорцин, эритромициновую мазь, цинковую мазь. Получена положительная динамика. Процесс на коже улучшился, воспалительные явления стихли, на коже застойная эритема (**рис. 3**, *а, б*).

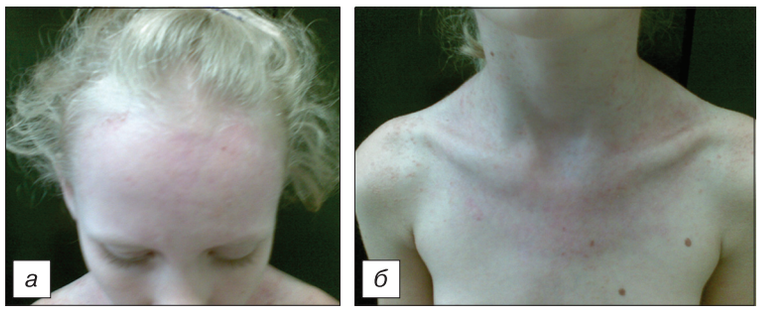

Рис. 3. Та же больная после лечения.
а — кожа груди; *б* — кожа лица.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что установление диагноза фолликулярного дискератоза Дарье у ребенка может вызывать определенные трудности. Гистологическое исследование является необходимым для подтверждения диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мордовцев В. Н., Кешилева З. Б., Сергеев А. С.* Генетика в дерматологии. — Алматы: Медицина Баспасы; 2001. — С. 91—93.
2. *Мордовцев В. Н., Мордовцева В. В., Мордовцева В. В.* Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. — М.: Наука; 2004. — С. 22—24.
3. *Пальцев М. А., Потекаев Н. Н., Казанцева И. А.* и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи: Атлас. — М.: Медицина; 2004. — С. 49—52.

Поступила 15.09.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.5-092:612.017.1

Роль Толл-подобных рецепторов (TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов

Е.С. Снарская

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

Представлен обзор о функциях Толл-подобных рецепторов (TLR) в коже, их роли в активизации врожденного иммунитета при ряде хронических дерматозов, в развитии или осложнении которых играют роль различные патогены (бактерии, вирусы, грибы).

Ключевые слова: *врожденный иммунитет, Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLR), комплекс TLR-2 regul, лечение себорейного дерматита, атопического дерматита, акне*

Сведения об авторе:

Снарская Е. С. — д-р мед. наук, проф. (snarskaya-dok@ mail.ru).

CONTRIBUTION OF TOLL-LIKE RECEPTORS (TLR) — CONGENITAL IMMUNITY STIMULANTS — TO THE PATHOGENESIS OF SOME DERMATOSES

E.S.Snarskaya

The functions of Toll-like receptors (TLR) in the skin and their contribution to stimulation of congenital immunity in some chronic dermatoses caused by or complicated by bacterial, viral, or fungal infections are reviewed.

Key words: *congenital immunity, Toll-like receptors (TLR), TLR-2 regul complex, therapy, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, acne*

Окружающая среда заселена разнообразными патогенными микроорганизмами (бактерии, грибы, вирусы и др.), однако организм человека оснащен совершенной системой защиты, позволяющей в норме даже не замечать опасного соседства. "Первая линия" иммунной обороны — врожденный иммунитет, он уничтожает вторгшиеся в организм патогены на основе механизма "свой—чужой", распознавая определенные черты, присутствующие у "захватчиков", но отсутствующие в собственном организме. В случае проникновения инфекции вступает в работу "вторая линия" — приобретенный, или адаптивный, иммунитет, который действует посредством специфических к конкретной инфекции антител и клеток-киллеров, уничтожающих зараженные клетки и саму инфекцию. В отличие от врожденного иммунитета способность к распознаванию патогенов которого закодирована генетически, приобретенный иммунитет обучается распознавать новые "образы" врага и сохраняет длительную память о нем, мгновенно "вспоминая", встретившись вновь.

Вопросы организации иммунной системы изучались в течение XX века постепенно, однако только с работами Б. Бетлера, Ж. Хоффмана и Р. Стайнмана [10] стали понятны механизмы, активирующие врожденный иммунитет и связывающие его с приобретенным. Роль врожденного иммунитета, очевидно, более сложна, чем неспецифические механизмы активации системы комплемента или фагоцитоз.

В 1989 г. Карл Джановей [6, 8] предположил, что на поверхности клеток человека расположены генетически запрограммированные образраспознающие рецепторы, узнающие молекулярные структуры на поверхности микроорганизмов. Открытие Ж. Хоффманом сенсоров врожденного иммунитета было сделано уже в 1996 г., когда он с группой ученых исследовал механизмы сопротивления дрозофилы инфекциям [7]. Работая на линиях мух, мутантных по нескольким генам, включая ген *Toll*, участвующий в эмбриональном развитии, Ж. Хоффман с коллегами открыли, что мухи с мутантным геном *Toll* погибали при заражении бактериями или грибами, в то время как другие выживали, в результате чего был сделан вывод о том, что продукт этого гена (Toll-рецептор) чувствует патогенные микроорганизмы и способен запускать механизмы врожденного иммунитета. В 1998 г. Б. Бетлер с коллегами в процессе поиска рецепторов, которые могли бы реагировать на бактериальный липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки возбудителя, обнаружили, что мыши, не реагирующие на введение ЛПС, имели мутации в гене, гомологичном *Toll* у дрозофил [10].

Продукт этого гена (Toll-подобный рецептор — TLR) и оказался искомым сенсором ЛПС [10]. Процесс связывания ЛПС выявляет присутствие бактерий, активирует врожденный иммунитет и инициирует воспалительную реакцию. У членистоногих и млекопитающих, включая человека, используются схожие механизмы защиты от бактериальной агрессии. Открытия Ж. Хоффмана и Б. Бетлера фактически положили начало новым исследованиям в иммунологии: впоследствии было открыто более 13 разновидностей TLR, каждый из которых способен распознавать свой "образ", характерный для определенных групп микроорганизмов. Мутации в генах этих рецепторов повышают вероятность инфекционных заболеваний, а также хронических воспалительных болезней [5, 9].

TLR — трансмембранные клеточные рецепторы, являющиеся частью иммунной системы, а именно врожденного иммунитета, которые располагаются в барьерных тканях (кожа и слизистые оболочки, пищеварительный тракт, легкие). TLR экспрессируются на кератиноцитах, клетках Лангерганса, макрофагах, моноцитах, гранулоцитах. TLR входят в группу паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRRs). PRRs соединяются с микробными структурами, называемыми патоген-ассоциированным молекулярным паттерном (pathogen associated molecular pattern — PAMP) [2, 4, 5].

TLR обладают как внеклеточным доменом (лейцином), благодаря которому распознаются патоген-ассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов (бактерии, дрожжеподобные грибы или вирусы), так и внутриклеточным доменом (гомологичный цитоплазматическому), который участвует в индукции клеточного ответа путем коррекции провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов [1].

В процессе связывания микробных структур с внеклеточным доменом TLR подается сигнал, запускающий каскад реакций со специфическими посредниками воспаления, что приводит к высвобождению различных цитокинов и дефенсинов [6, 11]. Так, например,TLR2 активируются путем соединения с микробами, что запускает воспалительный каскад, включающий в основном интерлейкин (IL)-8, а также IL-1, IL-6 и другие цитокины.

Таким образом, первым на внедрение патогена в организм реагирует именно врожденный иммунитет. Происходит это следующим образом: патогенный микроорганизм контактирует с кожей или слизистой оболочкой, а эпителиальные клетки с помощью TLR узнают и идентифицируют его — определяя, к какому классу патогенов он относится (грамотрица-

тельные или грамположительные бактерии, грибы, вирусы и др.).

В результате эпителиальные клетки соответствующим образом активируются и начинают синтезировать множество молекул, в том числе сигнальные молекулы — хемокины (цитокины, стимулирующие движение других клеток к месту образования), привлекающие в эту зону клетки иммунной системы — макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы и тучные клетки. В результате организуется зона воспаления, которая справляется с внедрившимся патогеном [2, 4, 5, 9]. Подобные процессы происходят в организме постоянно и незаметно, так как в норме не возникает клинических проявлений, воспринимаемых организмом как болезнь.

Результаты инновационных научных исследований последних лет показали, что при ряде заболеваний (себорейный дерматит, акне, атопический дерматит) микроорганизмы являются осложняющим фактором и первичный ответ, запускаемый при встрече с рядом микроорганизмов (разновидности *Malassezia*, *P.acnes, S. aureus*, вирусы папилломы человека и др.), связан с активацией определенных видов TLR [3, 5].

Так, установлено, что воспаление, вызванное *P.acnes*, наблюдается при различных формах акне, *S.aureus* — при атопическом дерматите, *M. lepra, Borrelia burgdorferi* активирует TLR2 и TLR4.

Воспаление, спровоцированное дрожжевыми грибами разновидности *Malassezia* или *Candida,* активируют тот же TLR2, вирусы папилломы человека — TLR7 и TLR8.

При таких хронических воспалительных заболеваниях, как псориаз, *M.furfur* может запустить активацию TLR2, TRL7, TLR8, TLR9 [2, 4, 5].

Целый ряд исследований (*in vivo)* посвящен модулированию реакции TLR2 в человеческой коже при контакте с разными микроорганизмами. В эксперименте было протестировано соединение экстракта натурального растения (из семейства *Ombelliferae*) с синтетическим липидом с длинной цепочкой на нормальной коже человека (TLR2-regul®) при контакте с микробными экстрактами *M. furfur*, *S.aureus* или *P.acnes*. С целью оценки действия комплекса TLR2-regul® на характер экспрессии IL-8, который является одним из главных цитокинов, выделяемых при активации TLR2 в кератиноцитах при контакте с микробными экстрактами, показано, что все микробные экстракты спровоцировали значительное повышение экспрессии IL-8 во всех образцах кожи ($p < 0{,}001$). В образцах кожи, предварительно получившей лечение анти-TLR2-антителами, экспрессия IL-8 не повысилась от воздействия микробных агентов, а образцы кожи, получавшие предварительное лечение комплексом TLR2-regul® при контакте с микробными экстрактами, показали значительное снижение продукции IL-8 (82%) по сравнению с таковым в контроле ($p < 0{,}001$) [4, 5].

Сдвиги в составе и нарушения регуляторной функции TLR могут стать причиной самых разных патологий. Так, снижение активности TLR сказывается на микробном биоценозе, и тогда условно-патогенная микрофлора становится постоянной микрофлорой организма, что приводит к атипичным формам воспалительных процессов, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, которые при нормальном состоянии TLR не развиваются [3].

Еще одно важное отличие реакций врожденного иммунитета в том, что они развиваются быстро — в течение 1—2 ч, а для адаптивных (приобретенные) реакций требуется свыше 2 сут. Зрелые клетки естественного (врожденный) иммунитета уже присутствуют в организме, а для размножения и созревания специфических лимфоидных клеток адаптивного иммунитета требуется время.

Обнаружение TLR на делящихся клетках эпителия (кожный покров) и эндотелия стало важным вкладом в развитие современных представлений о защитных функциях кожи, так как ранее считалось, что эпителиальный покров тела представляет собой только механический барьер на пути инфекции. Сегодня стало очевидно, что, проникая через слизистую оболочку или кожу, инфекционный агент сразу же сталкивается с мощным специфическим ответом врожденной иммунной системы, которая мгновенно распознает тип патогена и в течение нескольких часов самостоятельно развертывает действия по его уничтожению, привлекая адаптивный иммунитет в случае неудачи. Таким образом, образраспознающие TLR активируют не только врожденный, но и адаптивный иммунитет. Интерес к врожденному иммунитету непрерывно растет в дерматологии особенно в связи с открытием новых перспектив в патогенетически обоснованном лечении дерматологических заболеваний. Создание активных препаратов, способных модулировать немедленный иммунный ответ, основанный на TLR-регуляции, может создать новые пути в области лечения воспалительных заболеваний кожи, осложненных такими микроорганизмами, как *P. acnes, S. aureus* или *M. furfur* [5].

Дерматологическая лаборатория "Uriage"(Франция) разработала серию препаратов лечебного ухода, содержащих инновационный TLR2-regul complex®.

Гамма средств D.S. — эмульсия и очищающий гель (D.S. emulsion и D.S. cleansing gel) для себорегулирующего ухода (лицо, тело и волосистая часть головы).

Гамма Hyseac A.I. — противовоспалительный уход для кожи с тенденцией к акне.

Гамма Cu — Zn + — гигиена и уход за раздраженной, атопичной и кожей с высоким риском инфицирования.

Все препараты, содержащие TLR2-regul complex®, способны быстро регулировать процесс воспаления, вызванный микроорганизмами *P. acnes, S. aureus* или *M. furfur*, путем модуляции ответа TLR2 в коже, который направлен на ограничение их роста и размножения. Они рекомендуются в комплексной терапии хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией (себорейный дерматит, атопический дерматит, акне) [2, 4, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boasen J., Chisholm D., Lebet L.* et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116, N 1. — P. 185—195.
2. *Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B.* et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2003. — Vol. 127. — P. 178—186.
3. *Heine H., Lien E.* // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2003. — Vol. 130, N 3. — P. 180—192.
4. *Ionescu M.A.* // V Санкт-Петербургские дерматологические чтения, 3 октября 2011, Санкт-Петербург. www.dermatology.ru
5. *Ionescu M.A., Baroni A. S., Brambilla L.E.* // G. Ital. Dermatol. Venereol. — 2011. — Vol. 146, N 3. — P. 185—189.
6. *Janeway C.A.Jr.* // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. — 1989. — Vol. 54, Pt 1. — P. 1—13.
7. *Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L.* et al. // Cell. — 1996. — Vol. 86, N 6. — P. 973—983.
8. *Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.Jr.* // Nature. — 1997. — Vol. 388, N 6640. — P. 394—397.
9. *Pivarcsi A., Bodai L., Reth B.* et al. // Int. Immun. — 2003. — Vol. 15. — P. 721—730.
10. *Poltorak A., He X., Smirnova I.* et al. // Science. — 1998. — Vol. 282, N 5396. — P. 2085—2088.
11. *Tsuji R.F., Hoshino K., Noro Y.* et al. // Clin. Exp. Allergy. — 2003. — Vol. 33, N 2. — P. 249—258.

Поступила 20.12.11

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.5-002.2-056.43-085.831-078.33

Влияние селективной фототерапии 311 нм на некоторые показатели иммунного статуса у больных хроническими дерматозами

С. А. Монахов[1], Н. Б. Корчажкина[2], О. Ю. Олисова[1], М. А. Перминова[3], Р. А. Шаблий[3]

[1]Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О. Л. Иванов) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России; [2]кафедра восстановительной медицины, спортивной медицины, лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии (зав. — проф. Н. Б. Корчажкина) ИППО ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; [3]Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер, г. Югра

Изучена терапевтическая эффективность метода селективной фототерапии 311 нм у больных атопическим дерматитом (АД) различной степени тяжести. Исследовано состояние клеточного и гуморального звена иммунитета у больных АД, получавших лечение методом селективной фототерапии 311 нм.

Ключевые слова: *атопический дерматит, клеточное и гуморальное звено иммунитета, селективная фототерапия 311 нм*

EFFECT OF SELECTIVE PHOTOTHERAPY 311 NM ON SOME PARAMETERS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES

S.A. Monakhov, N.B. Korchazhkina, O.Yu. Olisova, M.A. Perminova, R.A. Shabliy

Studied the therapeutic efficacy of the selective phototherapy 311 nm in patients with atopic dermatitis (AD) of varying severity. The state of cellular and humoral immunity in patients with AD, treated by SFT 311 nm and detected multidirectional nature of the method, providing immunomodulatory effects on cellular and humoral immunity.

Key words: *atopic dermatitis, cellular and humoral immunity, selective phototherapy 311 nm*

Атопический дерматит (АД) по-прежнему привлекает внимание дерматологов всего мира в связи с поиском новых высокоэффективных и безопасных методов лечения. Испытываются и внедряются в клиническую практику многочисленные лекарственные средства и методы лечения, дающие непродолжительную ремиссию. АД относится к мультифакториальным заболеваниям, зачастую характеризующимся тяжелым, торпидным течением, доставляющим тяжелые физические и моральные страдания больным, ухудшая качество жизни. К настоящему времени убедительно показано наличие сдвигов в функционировании иммунной системы. Одним из основных патогенетических звеньев при АД являются нарушения иммунной системы, а именно девиация цитокинового профиля по пути Th2-типа [1]. Давно

Сведения об авторах:

Монахов С. А. — канд. мед. наук. ассистент (samskin@yandex.ru); *Корчажкина Н. Б.* — д-р мед. наук, проф.; *Олисова О. Ю.* — д-р мед. наук, проф.; *Перминова М. А.* — аспирант; *Шаблий Р. А.* — аспирант.