

*Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, ММ. Кохан, Н.К. Левчик*

## **ПРОБЛЕМЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ**

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии  
Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург

Основной из тенденций развития медицинской науки на рубеже XX и XXI веков является интенсивный рост числа исследований иммунопатологических механизмов формирования системной и органной патологии. Исследования последних десятилетий неоспоримо доказали тесную взаимосвязь развития большинства дерматологических заболеваний, грибковых поражений кожи инфекций, передающихся половым путем, с нарушениями в иммунной сфере, выявили их роль в хроническом течении инфекционной, аллергической, аутоиммунной и неопластической патологии кожи и слизистых оболочек [1, 2]. С другой стороны дерматовенерология тесно связана с клинической иммунологией, в задачи которой входит изучение вопросов диагностики и лечения больных с иммуно-опосредованными заболеваниями и иммунопатологическими отклонениями.

Кожа и слизистые оболочки, выполняющие функцию барьерного органа, обладают относительно автономными собственными структурами иммунного реагирования. Как иммунный орган кожа, клетки эпидермиса и дермы способны служить микроокружением для лимфоцитов, участвовать в изоляции и презентации антигенов, продукции иммунорегуляторных цитокинов и развитии не только локального иммунного ответа, но и общего-системного на антигены, проникающие в организм через кожу и слизистые оболочки. Высокая миграционная способность иммунокомпетентных клеток, их постоянная рециркуляция обеспечивает устойчивую связь кожи с центральными органами иммунитета. Любое нарушение целостности внешних границ организма вызывает активизацию иммунной системы кожи, что приводит не только к устранению локальной агрессии, но и формированию иммунологической памяти на уровне всего организма [3, 4, 5].

Различные по этиологии и патогенезу, клинике, морфологической сущности и исходу все хронические дерматозы, тем не менее, объединены одним из общих патогенетических механизмов — значимыми отклонениями в иммунной системе организма. В общей структуре кожных болезней выделен специальный раздел — иммунодерматология (табл. 1).

Иммунная недостаточность играет значимую роль в развитии атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований кожи [8].

У больных атопическим дерматитом, наряду с иммунной недостаточностью, имеется генетически детерминированная гиперпродукция иммуноглобулина E, изменение соотношения популяций иммунокомпетентных клеток, в том числе с нарушением регуляторных, фагоцитарных механизмов. Недостаточная элиминация антигенов (бактериальных, паразитарных, пищевых, химических и других) и утрированный гуморальный ответ организма, особенно связанный с высокой концентрацией иммуноглобулина E, способствуют формированию тяжелого комбинированного иммунопатологического состояния. Клинически это проявляется распространенными формами дерматоза с частыми сезонными и спровоцированными антигенной нагрузкой обострениями, нередкими сочетаниями с астмоидным бронхитом, бронхиальной астмой, рецидивирующими инфекциями и инвазиями [1, 6, 9, 10, 12].

Пролиферативные процессы в коже также регулируются иммунной системой. Нарушение иммунологического надзора, связанное с дефицитом T-клеток, изменением продукции цитокинов; снижение функциональной активности естественных киллеров, недостаточность интерфероновой системы являются факторами, способствующими развитию злокачественных новообразований кожи. Опасность их возникновения повышается при воздейст-

**Перечень основных заболеваний, рассматриваемых в разделе «Иммунодерматология»  
(цит. по Bos J.D., De Rie M.A.; Foley P.A., 2000)**

Преимущественный механизм развития поражений кожи	Нозологические формы заболеваний кожи
Заболевания с преимущественно воспалительным, аллергическим механизмом развития	Атопический дерматит Герпетиформный дерматит Дюринга Аллергический контактный дерматит Крапивница
Заболевания с преимущественно аутоиммунным механизмом развития	Пузырчатка Очаговое облысение, Витилиго
Заболевания с преобладанием пролиферативных механизмов развития	Т-Псориаз и В-клеточные злокачественные лимфомы Псевдолимфомы

В то же время в патогенезе большинства дерматозов были также выявлены разнообразные и порой полярные отклонения в иммунной системе: от иммунодефицита до чрезмерной активации и аутоагрессии.

Проявления иммунной недостаточности (врожденной или приобретенной) могут быть полиморфны и выражаться как в ослаблении элиминации чужеродных антигенов, так и в формировании повышенной чувствительности к бактериальным, вирусным или грибковым антигенам. Среди заболеваний кожи это хронические, рецидивирующие пиодермиты, вторичные пиодермии, осложняющие течение других дерматозов, рецидивирующая герпетическая инфекция, распространенные микотические поражения кожи.

вии канцерогенных факторов, которые обладают иммунодепрессивной активностью [4, 13].

Существенна роль иммунопатологических нарушений и в патогенезе псориаза. Полученные ранее данные о количественных и функциональных отклонениях циркулирующих иммунокомпетентных клеток, повышении циркулирующих иммунных комплексов, снижении активности неспецифических факторов защиты в последние годы дополняются сведениями о значительной патологии в иммунной системе непосредственно кожи. Была показана тесная связь процессов избыточной пролиферации и воспаления в псориатических очагах, происходящих вследствие активации кератиноцитов и других иммунологически активных клеток эпидермиса и дермы, продукции и выделения ими

Таблица 2

**Современные средства иммунотерапии в дерматологии**

**Неспецифические воздействия**

Циклоспорин А  
Такролимус (FK 506)  
Пимекролимус (ASM 981)  
Рапамицин  
Микофенолат мофетил Фумаровая кислота Ингибиторы фосфодиэстераз Пуриновые нуклеозиды Цитокины Индукторы цитокинов Интерфероны Индукторы интерферонов

**Специфические воздействия**

Гуманизированные антитела:

Интерлейкин — 2 (IL-2)  
TNF $\alpha$   
Цитокиновые рецепторы TNF $\alpha$ RII; IL — 2R $\alpha$  (CD25)  
Мембранные клеточные молекулы CD3, CD4, CD44, CD20  
Имуноглобулин E  
Эпидермальный фактор роста (EGF)

Клеточная терапия

Дендритные клетки  
Опухолевые клетки  
APC гибридомы  
Трансплантация костного мозга

цитокинов, факторов роста и эйкозаноидов, стимулирующих воспаление, миграцию и инфильтрацию эпидермиса [8, 14].

Особую группу болезней, морфологическим субстратом которых является неопластическая пролиферация лимфоцитов, представляют лимфомы. Чаще других наблюдаются злокачественные лимфомы кожи, при которых происходит проли-

ферация клонов аномальных Т-лимфоцитов на различной стадии дифференциации. Малигнизированные Т-лимфоциты, обладающие тропностью к коже, избегающие физиологического апоптоза, локализуются преимущественно в эпидермисе и дерме. Проявляя повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, опухолевые лимфоциты привлекают в кожу другие эффекторы воспаления,

формируют локальные морфологические и общие системные нарушения у больных злокачественными лимфомами кожи, приводящие подчас к летальному исходу [15, 16, 17].

У больных с пузырьными дерматозами, в особенности из группы акантолитической пузырчатки, доказанным является аутоиммунный механизм формирования акантолиза — ведущего патогенетического феномена образования внутриэпидермальных пузырей. В сыворотке крови больных пузырчаткой обнаруживаются антитела к антигенным компонентам межклеточной субстанции шиповатого слоя эпидермиса.

Успехи в исследовании иммунопатологических механизмов развития кожных заболеваний и достижения современных биотехнологий определили возможность проведения терапии дерматозов с применением иммуномодулирующих средств и методов. На основании анализа современных исследований [6, 7, 18, 19] определены перспективные направления стратегии иммунотерапии в дерматологии (табл. 2).

С 1994 года решением Министерства здравоохранения Российской Федерации Свердловский научно-исследовательский кожно-венерологический институт преобразован в Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России. Основным направлением деятельности УрНИИДВиИ определено дальнейшее изучение особенностей имму-

нопатогенеза дерматозов и заболеваний, передаваемых половым путем, в том числе осложненных форм течения болезней; разработка и апробация новых, эффективных, воспроизводимых методов и технологий терапии.

Собственная лабораторная база и научное сотрудничество с иммунологическими центрами Урала, Сибири, Москвы, Санкт-Петербурга, Европы, клиника и консультативно-поликлиническое отделение — это основа для проведения клинико-иммунологических исследований в области дерматологии, микологии, венерологии.

В течение последнего десятилетия в УрНИИДВиИ МЗ РФ было проведено и продолжается в настоящее время более 20 комплексных исследований, основные направления которых представлены в табл. 3.

На основании проведенных исследований в УрНИИДВиИ МЗ РФ за период с 1994 по 2004 гг. разработаны новые способы терапии кожных и венерологических заболеваний с применением средств и методов иммуноотропной терапии.

1. Способ лечения atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. Патент №4878740 от 11.10.1994 г.

2. Способ терапии atopического дерматита и протозойной инвазии. Патент № 2061478 от 10.06.1996 г.

Таблица 3

Основные направления исследований, включающих иммунологические фрагменты

Направление исследований	Тематика исследований и изучаемые факторы иммунопатогенеза
Атопический дерматит (АД)	<p>Типология течения и клинико-иммунологические особенности АД у детей и взрослых (факторы неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета)</p> <p>Иммунорфологическая характеристика кожи у больных с различными типами течения АД (гисто- и иммуно-морфологические особенности клеточного дермального инфильтрата)</p> <p>Дифференцированная иммуномодулирующая терапия больных с гиперергическим, инфекционным и пролиферативным типами течения АД (исследования факторов неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета в динамике терапии)</p> <p>Клинико-иммуноморфологический механизм действия топического ингибитора кальциневрина в терапии больных АД (гисто-морфометрические и иммуноморфологические исследования кожи в динамике терапии)</p>
Псориаз	<p>Изучение характера иммунопатологических изменений при различных формах и стадиях псориаза (факторы клеточного и гуморального иммунитета, факторы активности аутоиммунных реакций)</p> <p>Разработка методологии прогнозирования эффективности и назначения новых способов иммуноотропной терапии больных псориазом (исследования факторов неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета в динамике терапии, тестирование иммуноотропных препаратов «in vitro»)</p> <p>Изучение клинико-иммунологических особенностей течения псориаза у длительно и часто болеющих пациентов (факторы клеточного и гуморального иммунитета)</p> <p>Метаболическая коррекция нарушений иммунной системы у больных псориазом (факторы иммунитета в динамике терапии)</p>
Распространенные микозы	<p>Характеристика фоновых отклонений показателей иммунной системы у больных с распространенными формами, рецидивирующими формами малассезиоза кожи (факторы неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета)</p>
T-клеточные злокачественные лимфомы кожи (ТЗЛК)	<p>Стадийные изменения иммунологической реактивности у больных с ТЗЛК (факторы клеточно-ные го и гуморального иммунитета, цитокиновый профиль циркулирующих лимфоцитов)</p> <p>Процессы пролиферации и апоптоза дермальных лимфоцитов, роль гена p53 в патогенезе ТЗЛК (количественная иммуноморфологическая характеристика дермальных лимфоцитов)</p> <p>Разработка способов комплексной терапии ТЗЛК (исследования факторов клеточного и гуморального иммунитета, баланса цитокинов в динамике терапии цитостатиками, при введении индукторов интерферона)</p> <p>Характеристика иммунопатологических отклонений у больных с эритродермиями различного генеза (факторы клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый профиль циркулирующих</p>

лимфоцитов)

Разработка клинико-иммунологического и гисто-морфологического алгоритма диагностики эритродермической ТЗЛК (сравнительный анализ факторов иммунной системы у больных с эритродермической ТЗЛК и хроническими дерматозами)

Вирусные заболевания

Клинико-иммунологические особенности течения генитальной герпес-вирусной инфекции (исследования факторов неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета, содержания интерферонов)

Изучение клинико-иммунологической эффективности новых способов терапии генитального герпеса с использованием иммуотропных средств (исследования факторов клеточного и гуморального иммунитета, содержания интерферонов в динамике терапии)

Исследование характера иммунологической реактивности у женщин с латентной папилломавирусной инфекцией уrogenитального тракта, обусловленной ВПЧ онкогенных типов (факторы неспецифической резистентности, иммунологической реактивности, цитокины в сыворотке крови)

Изучение характера иммунопатологических отклонений у пациентов с хроническими дерматозами, носителями герпес-вирусов различного типа (корреляционный анализ показателей иммунной системы и детекции герпес-вирусов 6,8 типов и вируса Эпштейна-Барр)

Инфекции, передаваемые половым путем, и сифилис

Разработка методов ИФА диагностики ложной позитивности на сифилис путем определения антител изотипа IgM и IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину-1

Оппортунистические инфекции гениталий

Изучение состояния локальных защитных факторов слизистых оболочек гениталий и оценка роли выявленных нарушений в инициации воспалительных процессов, обусловленных резидентной условно-патогенной микрофлорой

Разработка методов лечения и профилактики рецидивов с применением иммуотропных и вакцинных препаратов

3. Способ комплексной терапии атопического дерматита с инфузионным введением препарата актовегин, оказывающий иммуномодулирующее действие. Патент № 2109513 от 27.04.1998 г.

4. Модифицированная методика эндovasкулярной лазерной терапии, назначаемая с учетом типа течения АД. Патент № 2150306 от 10.07.2000 г.

5. Способ лечения злокачественной лимфомы кожи. Патент № 2182481 от 02.08.1999 г.

6. Способ прогнозирования течения псориаза. Патент № 2134882 от 1999 г.

7. Способ терапии ТЗЛК с использованием индуктора интерферона — ридостина. Патент № 127975 от 19.02.2004 г.

8. Способ комплексной терапии псориаза с применением полиоксидония. Патент № 2200017 от 10.03.2003 г.

9. Способ лечения рецидивирующего генитального герпеса у женщин. Патент № 2179849 от 25.03.2002 г.

10. Способ диагностики *in vitro* ложноположительных реакций на сифилис, обусловленных антифосфолипидным синдромом. Патент № 2206094 от 10.06.2003 г.

Результаты проведенных в УрНИИДВиИ МЗ РФ клинико-лабораторных исследований,

разработанные новые технологии терапии и профилактики болезней кожи, заболеваний, передаваемых половым путем, представлены в научных монографиях: «Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии» (2000), «Псориаз и описторхоз» (2000), «Генитальный герпес» (2001).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Rober C, Kupper T.S. Inflammatory Skin Diseases, T Cells, and Immune Surveillance // *Neng. Med. J.* — 1999. — Vol. 24(341). — P. 1817—1828.
2. Asadullah R., Sterry W., Volk H.D. Analysis of Cytokine Expression in Dermatology // *Arch. Dermatol.* — 2002. — Vol. 138.—P. 1189—1196.
3. Скрипкин Ю.К., Лезвинская ЕМ. Кожа как орган иммунитета // *Вестн. дерматол.* — 1989. — № 11. — С. 14—19.
4. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Резайкина А.В. и др. Иммунология в дерматологии // *Вестн. дерматологии и венерологии.* — 1993. — № 4. — С. 4—13.
5. Ярлин А.А. Иммунная система барьерных тканей в норме и при патологии. Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. Сборник трудов (Том 1), 2001. — С. 261—299.
6. Bos J.D., De Rie MA. Immunology in clinical practice // *Ned Tijdschr Geneesk.* — 1999. — Vol. 29(48). — P. 2334—2338.
7. Foley PA. Recent advances Dermatology // *Brith. Med. J.* — 2000. — Vol. 3. — P. 850—853.

8. Скрипкин Ю.К., Самсонов В.А., Селицкий Г.Д., Гомберг М.А. Современные проблемы дерматовенерологии // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1997. — № 6. — С. 4—8.
9. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит (типы течения, принципы терапии). — Екатеринбург: изда-во Урал, ун-та, 2000. — 266 с.
10. Воронина В.Р., Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А. Роль грибковой и бактериальной флоры кожи в патогенезе атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. — 2003. — № 1. — С. 16—19.
11. Leung D.Y.M., Bieber T. Atopic dermatitis // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 151—160.
12. Ellis C, Luger T. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) Clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 148. — P. 3—10.
13. Albanesi, C, Scarponi, C, Sebastiani, S., Cavani, A., Federici, M., Sozzani, S., Girolomoni, G. A cytokine-to-chemokine axis between T lymphocytes and keratinocytes can favor Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases // *Leukoc. Biol.* — 2001. — Vol. 70. — P. 617—623.
14. Beissert S., Luger TA. Future developments of antipsoriatic therapy // *Dermatol. Therapy.* — 1999. — Vol. 11. — P. 104—117.
15. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Иммунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом // Архив патологии. — 1996. — № 6, т. 58. — С. 7—11.
16. Ястребов В.В., Разнатовский И.М. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция / Под ред. Е.В. Соколовского. Сотис, Санкт-Петербург, 2000. — 185 с.
17. Burg G., Kempf W., Haeffner A., Nestle F.O., Schmid MM., Doebelling U., Mueller B., Dummer R. Cutaneous Lymphomas. // *Curr. Problems in Dermatology.* — 1997. — Vol. 9(5). — P. 137—204.
18. Luger T. Treatment of immune-mediated skin diseases: future perspectives // *Europ. J. of Dermatol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 343—347.
19. Rutter A., Luger TA. Intravenous immunoglobulin: an emerging treatment for immune-mediated skin diseases // *Curr. Opin. Investig. Drags.* — 2002. — Vol. 3(5). — P. 713—719.

## IMMUNOPATHOLOGICAL PROBLEMS IN DERMATOVENEREOLOGY

*N.V. Kungurov, N.M. Gerasimova, M.M. Kokhan,  
N.K. Levchik*

In this article modern data about the role of immunopathology in development of skin and diseases are submitted and discuss. Authors present some directions and teams of clinical and immunological scientific researches which have been carried out in Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology for last years. The contents of Patents (Russia) reflecting original new methods of diagnostics and treatment technologies of dermatological and venereological diseases, developed in this Institute are listed.