



© И.А. Горланов, Л.М. Леина,
И.Р. Милявская, С.Ю. Куликова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. В статье представлены данные о заболеваниях с нарушением барьерной функции кожи. Дано описание редкого ихтиозиформного заболевания — синдрома Нетертона.

Ключевые слова: кожный барьер; филаггрин; атопический дерматит; вульгарный ихтиоз; синдром Нетертона.

О ЗАБОЛЕВАНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Важнейшая функция кожи — служить эффективным барьером между внутренней средой организма и окружающей внешней средой. Осуществление кожей подобных функций становится возможным благодаря кератинизации эпидермиса — процессу, при котором его клетки постепенно развиваются от базальных эпидермоцитов до безъядерных роговых чешуек. Роговой слой имеет уникальную двухкомпонентную систему, состоящую из клеток (кератиноцитов) и межклеточного вещества, в котором присутствуют керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Межклеточное вещество образуется в ламелярных гранулах, находящихся в зернистом слое эпидермиса [8]. Известно, что в норме в клетках эпидермиса процесс кератинизации регулируется особым белком, филаггрином (FLG). Филаггрин образуется из профилаггина. Он способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет, в единый комплекс (от англ. *fillaggrin*, *filament aggregating protein*- протеин, способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование постклеточных структур богатых белком, не имеющих органелл, носящих название корнеоцитов. Ген, кодирующий FLG, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21). Мутации в гене *FLG* приводят к нарушению кожного барьера и проникновению через кожу аллергенов и их воздействию на иммунную систему. Эта мутация была обнаружена в 2006 году [13]. В настоящее время идентифицированы четыре наиболее часто встречающиеся мутации в гене *FLG* — R501X, 2282de14, R2447X и S3247X [4].

С нарушением барьерных функций кожи связан ряд заболеваний: атопический дерматит, вульгарный ихтиоз, синдром Нетертона и др. [8].

Атопический дерматит (АД) — хроническое кожное заболевание с рецидивирующим течением, которое начинается в раннем детском возрасте. Его основной признак — мучительный кожный зуд. У всех пациентов заболевание сопровождается сухостью кожи. В последние годы все чаще рассматривается концепция развития АД — как заболевания связанного с аномалиями барьерной функции кожи [10]. Среди ведущих генетических факторов, обуславливающих развитие синдрома атопии, в первую очередь были идентифицированы мутации филаггина [9, 14]. Продукты дезаминизации аминокислот, возникающие в результате гидролиза филаггина, являются натуральным увлажняющим фактором (*natural moisturizing factor NMF*), при отсутствии которого развивается сухость кожи. Известны также отдельные примеры полиморфизма гена *SPINK5*, кодирующего ингибитор сериновых протеаз LEKTI. У некоторых больных с атопическим дерматитом были обнаружены вариации в составе двух сериновых протеаз семейства калликрейна — химотрипсинового фермента, ответственного за разложение корнеодесмосомных белков, участвующих в когезии корнеоцитов рогового слоя. Нарушение барьерной функции кожи при АД также

УДК: 616.5-056.7

может быть обусловлено пониженным содержанием липидов или нарушением их состава. В частности, при АД отмечается как сокращение общего количества керамидов, так и нехватка определенных типов данных липидных компонентов. Эпидермальный барьер может повреждаться также при воздействии протеаз клеща домашней пыли и *Staphylococcus aureus*. Такие изменения эпидермиса способствуют повышенной абсорбции аллергенов кожи и ее микробной колонизации [1, 5, 6, 8, 11].

Вульгарный ихтиоз — наследственное заболевание, которое встречается с частотой 1/300. Тип наследования — семидоминантный. Пациенты гомозиготы по данной мутации имеют тяжелое течение заболевания, а гетерозиготы — более легкое. Гиперкератоз при вульгарном ихтиозе носит ретенционный характер. Отмечается истончение или полное отсутствие зернистого слоя [14].

Клинические проявления при вульгарном ихтиозе отсутствуют при рождении, первые изменения на коже можно заметить после трех месяцев жизни, но родители чаще замечают сухость кожи у ребенка в возрасте около двух лет. Максимальные проявления заболевания приходятся на пубертатный период. Клиническая картина включает три признака: шелушение, фолликулярный гиперкератоз, огрубение и повышенную складчатость (гиперлинеарность) кожи ладоней и подошв. При вульгарном ихтиозе гиперкератотические чешуйки располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и больше всего выражены на передней и боковых поверхностях голеней. На этих участках чешуйки крупные, толстые и темные, с трудом отторгаются от подлежащей поверхности. Сгибы и складки кожи свободны от высыпаний. В других областях могут быть мелкие, серые, отрубевидные чешуйки. Фолликулярный гиперкератоз (гиперкератоз устьев волосяных фолликулов) хорошо заметен на разгибательной поверхности плеч и бедер. Изменение папиллярного рисунка кожи ладоней и подошв имеет настолько характерный вид, что нередко является первым признаком заболевания. В динамике проявлений вульгарного ихтиоза отмечается четкая сезонность. Так, в летний период, особенно при пребывании в теплом и влажном климате и на море, сухость кожи значительно уменьшается, а зимой — усиливается. Диагноз ставится, прежде всего, на основании типичной клинической картины, наличия подобного заболевания у родственников и характерной гистологической картины. Вульгарный ихтиоз часто сочетается с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой [4].

Синдром Нетертона — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, для которого свойственно сочетание ихтиоза со структурными аномалиями волосяного стержня и атопией. При рождении у больного может отмечаться генерализованная эритродермия. Клинические проявления у некоторых пациентов напоминают пластинчатый ихтиоз или врожденную ихтиозоформную эритродермию. В дальнейшем на коже появляется картина линейного огибающего ихтиоза с характерной картиной в виде мигрирующих полициклических и серпигинозных эритематозных бляшек с ободком шелушения по периферии. У большинства больных присутствует специфическая аномалия волосяного стержня, называемая *Trichorexis invaginata* (по типу «бамбуковой палки»), которую можно выявить при дерматоскопии. При рождении дефекты волос могут быть незаметны. Атопия у пациентов с синдромом Нетертона проявляется в виде атопического дерматита, астмы и тяжелой пищевой аллергии. При обследовании в крови выявляется высокий уровень общего Ig E и выраженная эозинофилия.

Синдром Нетертона связан с мутацией гена *SPINK5*, кодирующего ингибитор сериновой протеазы LEKTI (от англ. Lymphoepithelia Kazal-type related inhibitor), что приводит к неограниченному протеолизу десмосом, усиленной десквамации рогового слоя. Данное открытие подчеркивает важность регуляции протеолиза в случае сочетания нарушения барьерной функции эпидермиса с гиперчувствительностью при атопии. При данном заболевании повышается транскутанная абсорбция и растет связанный с ней риск системной токсичности. Это необходимо учитывать при назначении наружной терапии. Например, такой препарат, как такролимус не должен применяться у пациентов с синдромом Нетертона. Описан случай развития синдрома Кушинга при назначении топических кортикостероидов [8,12].

Приводим наше клиническое наблюдения ребенка с синдромом Нетертона

Девочка Даша родилась от здоровых родителей в срок с массой 2600, длиной 47 см. С момента рождения состояние ребенка расценено как тяжелое за счет универсального поражения кожи и признаков дыхательной недостаточности. Поражение кожи носило тотальный характер в виде массивных гиперкератотических пластин, расположенных повсеместно, с обилием трещин и геморрагических корочек. При отторжении пластин обнажалась ярко красная поверхность кожи. Отмечалось нарушения терморегуляции, в связи с чем ребенок до 40 дней жизни находился в кювезе. Со временем явления гиперкератоза уменьшились, а эритродермия на-



Рис. 1. Синдром Нетертона, девочке 2 месяца

растала (рис. 1). При обследовании в клиническом анализе крови выявлялась анемия — эритроциты 3×10^{12} , гемоглобин 101 г/л, высокий лейкоцитоз до $30,0 \times 10^9$ и эозинофилия 48%. В биохимическом анализе — умеренное повышение АЛТ и АСТ до 60–70 ед. Обращало на себя внимание полное отсутствие прибавки массы тела, хотя никаких диспептических явлений у девочки не отмечалось. В связи с необычным течением заболевания (гипотрофия, эритродермия, эозинофилия 35–50%), был заподозрен синдром Нетертона. При углубленном обследовании уровень IgE составил 800 ед. От генетического тестирования родители отказались. Ребенку было назначено лечебное питание (белковый гидролизат Пепти ТСЦ), курс кортикостероидной терапии 2 мг/кг, наружно увлажняющие средства. После выписки из стационара ребенок находится под нашим наблюдением. Сейчас девочке 1,5 года. Она отстает в физическом развитии (масса тела около 7 кг, длина 67 см). Отмечается задержка психомоторного развития: сидит с 1-го года, стоит с 1 г. 3 мес., самостоятельно не ходит. Сохраняются проявления эритродермии, выраженная сухость кожных покровов (рис. 2). Ребенка беспокоит зуд. Волосы на голове почти не растут. При дерматоскопии выявляются утолщения на конце некоторых волос — «бамбуковые палочки». В периферической крови в динамике наблюдается нормализация содержания эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитов и эозинофилов до нормальных цифр. Уровень Ig E сохраняется высоким и составляет больше 2000 ед. Девочка получает лечение: безмолочная диета, длительные курсы цетиризина, увлажняющие и липидовосстанавливающие препараты наружно.



Рис. 2. Синдром Нетертона, девочке 1 год 3 месяца

Стратегии лечения воспалительных кожных заболеваний с нарушением барьерной функции кожи направлены на нормализацию иммуногенетических отклонений и восстановление барьерной функции. Для длительного базового лечения АД, вульгарного ихтиоза и синдрома Нетертона необходимо использование увлажняющих средств, содержащих липидную смесь, состоящую из трех ключевых типов липидов (церамидов, холестерина и свободных жирных кислот) [2, 3, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» // Научно-практическая программа. – М., 2001. – 76 с.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Филиппова В.А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // *Consilium medicum. Дерматология.* – 2009. – № 3. – С. 15.
3. Мордовцева В.В., Масюкова С.А. Роль средств лечебной косметики в уходе за кожей при атопическом дерматите // *Consilium medicum. Дерматология.* – 2011. – № 4. – С. 4–7.
4. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics // *Br. J. of Der.* – 2009. – Vol. 162. – P. 472–477.
5. Bieber Th. Atopic Dermatitis // *Ann. Dermatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 125–137.
6. Color Textbook of Pediatric Dermatology/W. L. Weston, A. T. Lane, J. G. Morelli // Mosby, fourth edition. – 2007. – P. 370.
7. Darso U., Wollenberg A., Simon D. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2009.
8. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. Seventh edition. – Mc Graw Hill, 2008.
9. Flohr C., England K., Radulovic S. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age // *British Journal of Dermatology.* – 2010. – Vol. 163. – P. 1333–1336.
10. Hadson T. J. Skin barrier function and allergic risk // *Nature Genetics.* – 2006. – Vol. 38. – P. 399–400.
11. Hurwitz. *Clinical pediatric dermatology.* Fourth edition. – Elsevier Saunders. – 2011. – P. 737.
12. Hvid Malene, Vestergaard Chr., Kemp K. et al. IL-25 in Atopic Dermatitis: A possible Link between Inflammation and Skin Barrier Dysfunction // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2011. – Vol. 131. – P. 150–157.
13. Palmer C. N., Irvin A. D., Terron-Kwiatkowski A. Common loss-of-function variants epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nature genetics.* – 2006. – Vol. 38. – P. 441–446.
14. Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T. et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1203–1209.

ABOUT THE DISEASES ASSOCIATED WITH IMPAIRED BARRIER FUNCTION OF THE SKIN

Gorlanov I. A., Leina L. M., Milyavskaya I. R., Kulikova S. Yu.

◆ **Resume.** The article presents data on diseases with impaired barrier function of the skin. A description of the rare disease ichthyosiform – Netherton syndrome.

◆ **Key words:** skin barrier function; filaggrin; atopic dermatitis; ichthyosis vulgaris; Netherton syndrome.

◆ Информация об авторах

Горланов Игорь Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Леина Лариса Михайловна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Мильявская Ирина Романовна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Куликова Светлана Юрьевна – ассистент кафедры дерматовенерологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: venerology@mail.ru.

Gorlanov Igor Aleksandrovich – PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

Leina Larisa Mikhaylovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

Milyavskaya Irina Romanovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.

Kulikova Svetlana Yuryevna – Assistant Professor, Department of Dermatology and Venereology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: venerology@mail.ru.