Глава 25 :: Парапсориаз бляшечный и лихеноидный

:: Gary S. Wood, Chung-Hong Hu, Rosemarie Liuo

ПАРАПСОРИАЗ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Парапсориаз также носит название бляшечный парапсориаз (*parapsorias en plaques*).
- Парапсориаз наблюдается во всем мире и поражает в основном взрослых.
- Различают крупнобляшечный парапсориаз или КБПП (LPP — large-plaque parapsoriasis) и мелкобляшечный парапсориаз или МБПП (SPP — small-plaque parapsoriasis).
- Крупные и мелкие бляшки представляют собой скорее плоские пятна, чем инфильтрированные бляшки.
- Очаги чаще хронические и располагаются на участках кожи, на которые не попадает солнечный свет; крупнобляшечный парапсориаз может быть пойкилодермическим.
- Наблюдается поверхностный, преимущественно $CD4^+$ Т-клеточный инфильтрат; доминантная клональность более характерна для крупнобляшечного парапсориаза, чем для мелкобляшечного.
- Крупнобляшечный парапсориаз сосуществует с пятнисто-бляшечной стадией грибовидного микоза и прогрессирует в выраженный грибовидный микоз со скоростью, приблизительно равной 10% в течение 10 лет.
- По опыту большинства экспертов риск перехода в грибовидный микоз мелкобляшечного парапсориаза минимальный.
- Методы лечения включают местные кортикостероиды; ультрафиолет B, псорален и ультрафиолет A, а также местные цитотоксические средства.

ПАРАПСОРИАЗ

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Термин *парапсориаз* был предложен Brocq в 1902 году.[1]

Как видно из таблицы 25-1 современная классификация парапсориаза включает крупно- и мелкобляшечную формы бляшечного псориаза, который часто называют просто парапсориаз, а также острую и хроническую формы лихеноидного парапсориаза, известные сегодня как парапсориаз лихиноидный и оспенновидный острый или *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA) и парапсориаз лихеноидный хронический или *pityriasis lichenoides chronica* (PLC).[2] Лихеноидный парапсориаз впервые был описан в 1894 г. Нейссером (Neisser)[3] и Ядассоном (Jadassohn).[4] В 1899 г. Юлиусберг (Juliusberg) выделил это заболевание и дал ему название PLC[5] (*pityriasis lichenoides chronica*). Муха (Mucha) повторно описал острую форму в 1916 г. и отделил ее от хронической.[6] В 1925 г. Габерман (Habermann) дал название острому варианту — PLEVA.[7] Болезнь Муха–Габермана (Mucha–Habermann) — синоним термина «PLEVA» (*pityriasis lichenoides et varioliformis acuta*). Некоторые авторы рассматривают лимфоматоидный папулез как вариант лихеноидного парапсориаза, однако другие считают их отдельными заболеваниями.[2,8–10] Лимфоматоидный папулез представлен в главе 145 как часть спектра $CD30^+$ кожных лимфопролиферативных заболеваний.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Крупнобляшечный парапсориаз и мелкобляшечный парапсориаз являются заболеваниями среднего и пожилого возраста с пиком заболеваемости в пятое десятилетие жизни. Иногда очаги возникают в детстве и могут ассоциироваться с лихеноидным парапсориазом. Мелкобляшечный парапсориаз чаще встречается у лиц мужского пола (в соотношении 3:1). Крупнобляшечный парапсориаз также больше распространен у мужчин, однако разница выражена не так сильно, как при мелкобляшечном парапсориазе. Обе формы встречаются у всех рас и в разных географических регионах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Вероятно, полное понимание патогенеза парапсориаза станет возможным при выяснении патогенеза обоих хронических дерматитов и грибовидного микоза, поскольку парапсориаз является связующим звеном между ними. Т-клетки, которые опосредуют большинство воспалительных кожных заболеваний, принадлежат к ассоциированной с кожей лимфоидной ткани.[11] Эти Т-клетки экспрессируют кожный лимфоцит-ассоциированный антиген и перемещаются между кожей и Т-клеточными доменами периферических лимфоузлов по лимфе и кровотоку. Было показано (см. главу 145), что грибовидный микоз является неопластическим процессом лимфоидной ткани кожи. Анализ клональности опухоли на основе чувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердил принадлежность опухолевых клонов грибовидного микоза к ассоциированной с кожей лимфоидной ткани, показав, что

ТАБЛИЦА 25-1
Классификация парапсориаза

1. Парапсориаз бляшечный
   A. Крупнобляшечный парапсориаз
   Варианты: пойкилодермический, сетчатый
   B. Мелкобляшечный парапсориаз
   Вариант: дигитальный дерматоз
2. Парапсориаз лихеноидный
   A. Парапсориаз лихеноидный хронический (Юлиусберга)
   B. Парапсориаз лихеноидный и оспенновидный острый (Муха–Габермана)

Взаимосвязь клонального дерматита с грибовидным микозом (MF)

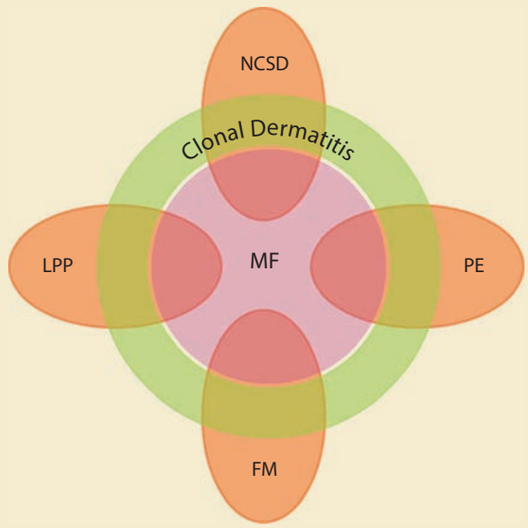


Рисунок 25-1 Взаимосвязь клонального дерматита с грибовидным микозом (MF — mycosis fungoides) и различными типами хронического дерматита. Соотношение каждой нозологической единицы, которая представляет собой клональный дерматит, с грибовидным микозом различно при каждом заболевании. FM = follicular mucinosis (фолликулярный муциноз); LPP — large-plaque parapsoriasis (крупнобляшечный парапсориаз); NCSD = non-specific chronic spongiotic dermatitis (неспецифический хронический спонгиотический дерматит); PE = primary erythroderma (первичная эритродермия).

они продолжают перемещаться после неопластической трансформации[12] и могут даже участвовать в реакциях гиперчувствительности замедленного типа на контактные аллергены.[13] Эти данные говорят о том, что грибовидный микоз является некожной лимфомой per se, а скорее лимфомой, ассоциированной с кожей лимфоидной ткани, то есть злокачественностью Т-клеточного кругооборота, а не какой-то одной специфической ткани. Перемещение опухолевых клеток грибовидного микоза было отмечено даже у пациентов с очень ранней стадией заболевания, при которой очаги по клиническим проявлениям совпадали с крупнобляшечным парапсориазом.[12,14] Поэтому можно утверждать, что по крайней мере в некоторых случаях крупнобляшечный парапсориаз является моноклональной пролиферацией клеток лимфоидной ткани кожи, которые обладают способностью перемещаться между кожей и внекожными зонами.

В пользу этого мнения говорит также наличие структурных и количественных хромосомных аномалий в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с крупнобляшечным парапсориазом.[15] Поэтому КБПП может считаться заболеванием доброкачественной зоны грибовидного микоза, на противоположной стороне которого грибовидный микоз трансформируется в экстремально злокачественный вариант — крупноклеточную лимфому. Однако утверждение о том, что эти заболевания принадлежат к одному и тому же патологическому спектру, еще не означает, что они являются биологически эквивалентными. Смешивать эти состояния под термином «грибовидный микоз», означало бы игнорировать их характерные клинико-патологические признаки, которые, вероятно, обусловлены генетическими и/или эпигенетическими различиями, такими как соматические мутации гена p53, наблюдающиеся в некоторых случаях крупноклеточной трансформации грибовидного микоза.[16–18] Некоторые из таких различий, вероятно, и отграничивают эти характерные с клинико-патологической точки зрения заболевания друг от друга. Происходит это дискретно, по аналогии с последовательным накоплением соматических мутаций при раке ободочной кишки, по мере того как клетки эпителия трансформируются из нормальных в гиперпластические, затем в стадии карциномы *in situ*, инвазивной и метастатической карциномы.[19,20]

Объединяющей чертой для заболеваний группы парапсориаза является то, что все они представляют собой кожные Т-клеточные лимфопролиферативные расстройства. Было показано, что крупнобляшечный парапсориаз,[12,21–28] мелкобляшечный парапсориаз,[23,28,29] лихеноидный парапсориаз[28,30–32] и лимфоматоидный папулез[23,33–35] во многих случаях являются моноклональными нарушениями.[36] Такие взаимосвязи предполагают, что прогрессирование КБПП через различные стадии грибовидного микоза сопровождается повышением градиента плотности доминантного Т-клеточного клона в результате мутаций, которые способствуют автономному росту клона неопластических Т-клеток.[37] Интересно, что клетки Т-клеточных клонов часто обнаруживаются у пациентов с крупнобляшечным парапсориазом/ранними стадиями грибовидного микоза[27,28] и мелкобляшечным парапсориазом,[28,38] что опять-таки подтверждает системную природу, то есть происхождение из ассоциированной с кожей лимфоидной ткани этих «первично» кожных заболеваний.

Наличие доминантной клональности, которая наблюдается при заболеваниях группы парапсориаза, фолликулярном муцинозе, педжетоидном ретикулезе и некоторых других заболеваниях не тождественных клинической злокачественности. На самом деле, у большинства пациентов эти заболевания протекают доброкачественно и в некоторых случаях полностью разрешаются. Кроме того, другие типы хронических

кожных Т-клеточных инфильтратов иногда демонстрируют доминантную клональность, в том числе первичная (идиопатическая) эритродермия и неспецифический хронический спонгиотический дерматит. Все это дало повод к возникновению концепции клонального дерматита,[14,39] который вначале описывали как неспецифический хронический спонгиотический дерматит, но позже это понятие было расширено и теперь оно включает также другие нелимфоматозные кожные Т-клеточные инфильтраты, которые содержат скрытые моноклональные Т-клеточные популяции. Было идентифицировано несколько случаев клонального дерматита, причем некоторые из них развились в грибовидный микоз.[14,21,39] Мы предполагаем, что для каждого заболевания с потенциалом прогрессирования в грибовидный микоз, основной риск представляет собой та подгруппа, в которой наблюдается клональный дерматит, поскольку именно здесь уже началось нарушение нормальной регулировки.

Предполагаемая взаимосвязь между грибовидным микозом, клональным дерматитом и отдельными видами хронического дерматита показана на рис. 25-1. Каждая из показанных на рисунке нозологических единиц содержит в себе риск развития грибовидного микоза через промежуточную ступень клонального дерматита. В этой модели грибовидный микоз становится общим итогом клональной эволюции неопластических Т-клеток, возникающих из поликлональных популяций в связанной с кожей лимфоидной ткани, и которые имеются при каждом из этих различных заболеваний-предшественников.

Высказывались предположения о роли различных вирусов в патогенезе грибовидного микоза. Но ни одно из них до настоящего времени не подтвердилось. ВГЧ-8 — последний кандидат на роль этиологического фактора как парапсориаза, так и грибовидного микоза; однако имеющиеся сообщения противоречат друг другу, так что вопрос остается открытым.[40–42]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

КОЖНЫЕ ОЧАГИ КРУПНОБЛЯШЕЧНОГО ПАРАПСОРИАЗА. Очаги КБПП представляют собой овальные или неправильной формы пятна, либо очень тонкие бляшки, бессимптомные или сопровождающиеся легким зудом. Они обычно четко очерчены, но могут незаметно переходить в окружающую кожу. Размер высыпаний различен, хотя обычно большинство очагов крупнее 5 см, а часто их диаметр превышает 10 см. Размер очагов стабильный, и их количество может постепенно возрастать. Обычно высыпания обнаруживаются на нижней части туловища и сгибательных поверхностях (рис. 25-2). Конечности и верхняя часть туловища, особенно молочные железы, также могут поражаться. Высыпания светлого красно-коричневого оттенка, или же они лососево-розовые и покрыты мелкими редкими чешуйками. Поверхность очагов выглядит слегка морщинистой, напоминая папиросную бумагу. В таких очагах наблюдается различная степень атрофии эпидермиса. Когда атрофия становится особенно выраженной (рис. 25-3), наблюдаются также телеангиэктазия и крапчатая пигментация. Такая триада, состоящая из атрофии, крапчатой пигментации и телеангиэктазии, известна под термином *пойкилодермия или пойкилодермия атрофическая васкулярная* и может наблюдаться и при других заболеваниях (блок 25-1).



Рисунок 25-2 Крупнобляшечный парапсориаз. Нечетко очерченные пятнистые бляшки различных размеров на руке у 16-летней девушки.

Термин сетчатый или *ретиформный парапсориаз* относится к редкому варианту КБПП, который проявляется обширными, похожими на сетку или полосы высыпаниями в виде шелушащихся пятен и папул, иногда приобретающих вид пойкилодермии (рис. 25-4).

Мелкобляшечный парапсориаз, как правило, развивается в виде округлых или овальных разрозненных пятен или очень тонких бляшек, главным образом, на туловище (рис. 25-5). Очаги диаметром менее 5 см, в большинстве случаев бессимптомны и покрыты мелкими, умеренно плотными чешуйками. Общее состояние пациента обычно не изменено. Характерным вариантом является *дигитальный дерматоз*[43] с очагами в форме пальцев желтоватого или желтовато-коричневого оттенка (рис. 25-6).

Высыпания расположены вдоль кожных линий, а их внешний вид напоминает отпечатки пальцев, оставшиеся на коже после сильного надавливания. Длина продольной оси этих очагов нередко превышает 5 см. Термин хронический поверхностный дерматит является синонимом МБПП.[44] Пальцевидные очаги желтоватого оттенка ранее называли *персистирующей ксантоэритродермией*.[2]

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГИСТОПАТОЛОГИЯ. В ранних очагах КБПП наблюдается слабый акантоз и незначительный гиперкератоз эпидермиса с участками паракератоза. Дермальный лимфоцитарный инфильтрат обычно периваскулярный и диффузный (рис. 25-7). В прогрессирующих очагах присутствует инфильтрат дермо-эпидермального соединения с выраженным эпидермотропизмом. Инвазирующие лимфоциты могут располагаться группами или поодиночке, иногда в ассоциации с легким спонгиозом. Кроме того, для пойкилодермических очагов характерны атрофия эпидермиса, расширенные кровеносные сосуды и меланофаги (рис. 25-8). Иммуногистологическое исследование при КБПП и при грибовидном микозе выявляет сходную картину, которая выражается в преобладании Т-клеточной популяции $CD4^+$, частом

БЛОК 25-1 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЙКИЛОДЕРМИИ

- Крупнобляшечный парапсориаз
- Дерматомиозит
- Красная волчанка
- Хронический радиационный дерматит
- Синдром Блума
- Синдром Ротмунда–Томсона
- Врожденный дискератоз
- Пигментная ксеродерма

дефиците антигена CD7 и обширной эпидермальной экспрессии HLA класса II (HLA-DR).[22–24,45–48]

При мелкобляшечном парапсориазе наблюдается спогниотический дерматит с участками очагового гиперкератоза, паракератоз, чешуйко-корки и экзоцитоз, в дерме — слабый поверхностный лимфогистиоцитарный инфильтрат и дермальный отек (рис. 25-9). Гистологические признаки со временем не прогрессируют. Иммуногистологическое исследование выявляет преимущественно Т-клеточный инфильтрат популяции $CD4^+$ с неспецифическими признаками, которые встречаются при различных типах дерматитов.[47]

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Крупнобляшечный парапсориаз отличается от мелкобляшечного большими размерами высыпаний, ассиметричным распределением и неправильной формой очагов, которые не столь разрознены и часто характеризуются пойкилодермией. КБПП по клиническим и гистопатологическим признакам может не отличаться от грибовидного микоза в стадии пятна. Но как крупнобляшечный, так и мелкобляшечный парапсориаз нетрудно дифференцировать с более поздними инфильтрированными бляшками грибовидного микоза, поскольку очаги парапсориаза, по определению, не толще пятен или же представляют собой крайне тонкие бляшки. Дело в том, что французскому термину «plaque», который в названии парапсориаза переводится как «*бляшечный*», должно соответствовать слово, обозначающее плоский, лишенный уплотнения или пальпирующейся инфильтрации очаг[48] (в англоязычной литературе эквивалентом этого термина является слово «patch», которое и обозначает такое пятно-бляшку). Неспособность установить это важное отличие и привела к значительной путанице и неправильному употреблению терминов *крупнобляшечный* и *мелкобляшечный парапсориаз*. Более правильным обозначением было бы крупнопятнистый и мелкопятнистый парапсориаз или *пятнисто-бляшечный крупный* и *пятнисто-бляшечный мелкий парапсориаз*.

Степень разграничения КБПП и ранней стадии грибовидного микоза зависит в первую очередь от гистопатологических критериев, которые используются для установления диагноза грибовидного микоза. К сожалению, универсально признанных минимальных критериев диагностики грибовидного микоза нет, однако



Рисунок 25-3 Крупнобляшечный парапсориаз. Пойкилодермический вариант.



Рисунок 25-4 Крупнобляшечный парапсориаз. Сетчатый вариант.



Рисунок 25-5 Мелкобляшечный парапсориаз. Небольшие разрозненные пятнистые бляшки диаметром менее 5 см.



Рисунок 25-6 Мелкобляшечный парапсориаз. Вариант дигитального дерматоза. Характерные, напоминающие отпечатки пальцев пятнистые бляшки на боковых участках туловища. Следует помнить, что длина их часто превышает 5 см.

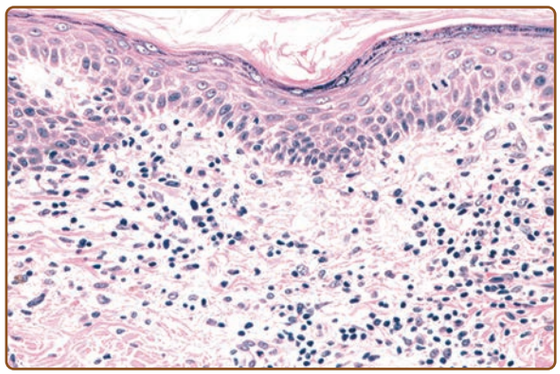


Рисунок 25-7 Крупнобляшечный парапсориаз. Незначительный гиперкератоз и очаги паракератоза в эпидермисе с умеренно плотным поверхностным периваскулярным инфильтратом. Лимфоидные клетки в большинстве небольшие, лимфоциты в норме, отмечаются очаги моноклеточного эпидермотропизма (с разрешения Helmut Kerl).

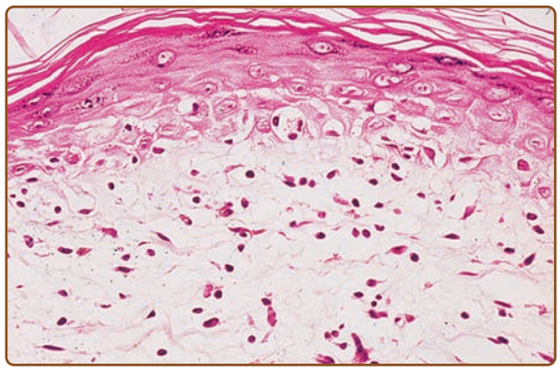


Рисунок 25-8 Крупнобляшечный парапсориаз. Атрофический вариант. Скудный поверхностный лимфоидный инфильтрат со слабо выраженным эпидермотропизмом и эпидермальной атрофией.

в таблице 25-2 представлен набор критериев, предложенных Международным обществом изучения кожной лимфомы.[50] Приведенный алгоритм основан на комплексном учете клинических и гистопатологических признаков, а также данных о клональности. Он существенно отличается от многочисленных предыдущих подходов, поскольку исходит не только из гистопатологических характеристик.[51] Исходя из предположения, что гистопатологическое исследование не выявляет признаков, которые могут быть диагностическими для некоторых других дерматозов, эти критерии позволяют либо классифицировать очаги как грибовидный микоз в стадии пятна, либо установить отсутствие грибовидного микоза в этих очагах. В практических целях клинического ведения больных, диагноз грибовидный микоз считается установленным у тех пациентов, у которых клинические признаки пятен/бляшек оцениваются в 4 балла и выше. Очевидно, что чем более либеральными являются критерии, тем больше случаев можно считать случаями грибовидного микоза. Однако всегда найдутся случаи, не удовлетворяющие ни одному из специфических наборов критериев, и тогда термин «крупнобляшечный парапсориаз» будет удобным, поскольку это поможет определить тактику лечения и последующий контроль с пониманием, что риск смерти от лимфомы в данном случае весьма невелик.

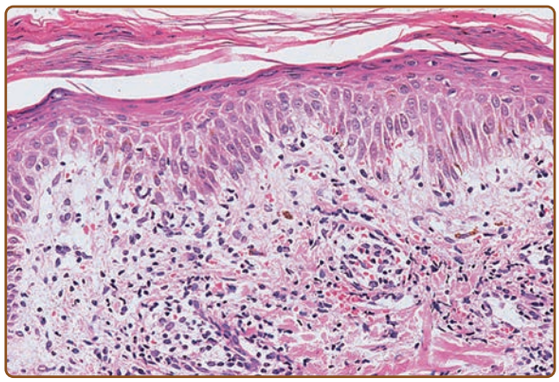


Рисунок 25-9 Мелкобляшечный парапсориаз. Поверхностный периваскулярный лимфоидный инфильтрат, незначительный спонгиоз, паракератоз и участки чешуйкокорок.

Клинический и/или гистопатологический дифференциальный диагноз крупнобляшечного парапсориаза включает также сосудистые коллагенозы и генодерматозы с признаками пойкилодермии, лихеноидные медикаментозные реакции, вторичный сифилис, хронический радиодерматит и иногда некоторые другие заболевания, перечисленные в блоке 25-2. Обычно их можно дифференцировать, исходя из присущих им клинических признаков. Гистопатологический дифференциальный диагноз этих заболеваний рассматривается в дискуссии по поводу псевдокартины грибовидного микоза в главе 146.

Среди других форм парапсориаза выделяется мелкобляшечный псориаз, когда он представлен характерной картиной дигитального дерматоза с очагами, расположенными на туловище и идущими параллельно кожным линиям. Отдельные очаги МБПП могут иметь некоторое поверхностное сходство с лихеноидным хроническим парапсориазом. МБПП отличается от псориаза отсутствием признака Ауспица (см. главу 18), слюдяных чешуек, точечных углублений на ногтевых пластинках и типичных псориатических очагов на волосистой части кожи головы, локтях и коленях. Гистологически от лихеноидного хронического парапсориаза, псориаза и некоторых других, перечисленных в блоке 25-2 заболеваний, его отличает легкий спонгиотический дерматит и отсутствие остальных характерных признаков. Клинические признаки также важны, в частности, материнская бляшка при розовом лишае и папуловезикулезные монетовидные пятна на нижних конечностях при нумулярном (монетовидном) дерматите.

Иногда при осмотре пациентов с грибовидным микозом обнаруживают небольшие по размерам бляшки, однако эти очаги могут иметь типичные гистопатологические признаки, как минимум, соответствующие грибовидному микозу, при этом они обычно ассоциируются с более крупными классическими очагами грибовидного микоза на других участках тела. В таких очагах могут также наблюдаться признаки пойкилодермии, не характерные для мелкобляшечного парапсориаза. Более того, наличие полностью развившихся небольших, но умеренно-толстых или толстых бляшек у некоторых пациентов с грибовидным микозом несовместимо с диагнозом мелкобляшечного псориаза, поскольку для последнего заболевания характерны только очаги не толще пятна или очень тонкие бляшки. Важно также знать, что частично излеченные очаги грибовидного микоза или их ранние рецидивы могут иметь только неспецифические признаки, которые не следует принимать за свидетельство патогенетической связи таких очагов с мелкобляшечным парапсориазом или каким-либо другим дерматозом.

ТАБЛИЦА 25-2

Алгоритм диагностики пятнисто-бляшечной стадии грибовидного микоза (должно быть 4 балла)

Параметры	2 балла	1 балл
Клинические: Персистирующие, прогрессирующие пятна и бляшки ± Расположение в местах, закрытых от солнечных лучей Вариации в размере и очертаниях очагов Пойкилодермия	Два любых признака	Один любой признак
Гистопатологические: Поверхностный дермальный Т-клеточный инфильтрат ± Эпидермотропизм Атипичные ядра	Оба	Или/или
Иммунопатологические: CD2, CD3, или CD5 < 50% CD7 < 10% Эпидермально-дермальная дискордантность	Отсутствует	Один из признаков
Молекулярно-биологические Доминантная Т-клеточная клональность	Отсутствует	Имеется

Примечание: Эпидермотропизм предполагает отсутствие выраженного спонгиоза (внутриэпидермальные лимфоидные клетки, ассоциированные со спонгиозом, обозначаются термином «экзоцитоз», а не «эпидермотропизм»). Дискордантность означает разницу в экспрессии антигена в эпидермисе и в дерме в противоположность общей экспрессии в целостном образце биопсии.
Из Pimpinelli N et al: Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 53:1053, 2005 (с разрешения).

БЛОК 25-2 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КРУПНОБЛЯШЕЧНОГО (КБПП) И МЕЛКОБЛЯШЕЧНОГО ПАРАПСОРИАЗА (МБПП)

Наиболее вероятные заболевания

- КБПП
  - Дерматофития гладкой кожи
  - Бляшечная форма псориаза
  - Контактный дерматит
  - Подострая кожная красная волчанка
- МБПП
  - Нумулярный дерматит (нумулярная экзема)
  - Розовый лишай
  - Бляшечный и каплевидный псориаз
  - Пигментные пурпурозные дерматозы (васкулиты)
  - Хронический лихеноидный парапсориаз

Возможные заболевания

- КБПП
  - Ксеротический дерматит (сухая астеатотическая экзема)
  - Атопический дерматит
  - Дерматомиозит
  - Токсидермия медикаментозная
  - Эритема дисхромическая персистирующая
  - Пигментные пурпурозные дерматозы
  - Ограниченная склеродермия (начальная воспалительная стадия)
  - Атрофодермия Пазини–Пьерини
  - Эритема кольцевидная центробежная
  - Красный волосяной лишай
  - Генодерматозы с пойкилодермией
  - Хронический радиационный дерматит
- МБПП
  - Разноцветный (отрубевидный) лишай
  - Себорейный дерматит
  - Токсидермия медикаментозная

Всегда следует исключать

- КБПП
  - Грибовидный микоз
- МБПП
  - Грибовидный микоз
  - Вторичный сифилис

ОСЛОЖНЕНИЯ

Крупнобляшечный парапсориаз может сочетаться с другими формами парапсориаза и манифестными кожными лимфомами, как уже указывалось в других разделах этой главы. При крупнобляшечном и при мелкобляшечном парапсориазе в местах расчесов могут развиться участки вторичной импетигнизации.

ПРОГНОЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Как крупнобляшечный, так и мелкобляшечный парапсориаз могут длиться от нескольких лет до десятилетий с незначительными изменениями в клинической и гистопатологической картине. Примерно 10–30% случаев крупнобляшечного парапсориаза развиваются в манифестный грибовидный микоз.[2,52–54] В этом смысле крупнобляшечный парапсориаз представляет собой заболевание клинически доброкачественного участка спектра грибовидного микоза, которое трансформируется в крупноклеточную лимфому на противоположном участке спектра. Редкий сетчатый вариант крупнобляшечного парапсориаза почти во всех случаях прогрессирует в манифестный грибовидный микоз.[2]

В отличие от крупнобляшечного парапсориаза с его потенциалом злокачественности, мелкобляшечный парапсориаз, по опыту большинства экспертов, представляет собой доброкачественный процесс. У пациентов с этим заболеванием почти всегда развиваются выраженные клинические проявления грибовидного микоза.[11,44,55,56] Несмотря на этот факт и на неспецифические, по мнению большинства исследователей, гистопатологические характеристики, некоторые авторы все-таки предпочитают причислять мелкобляшечный парапсориаз к спектру грибовидного микоза в качестве очень раннего, не прогрессирующего варианта.[55,57] Это вопрос является предметом постоянных дискуссий.[31,57,58]

В некоторых исследованиях сообщается о прогрессировании и переходе МБП в грибовидный микоз с частотой около 10%, хотя авторы этих работ, видимо, использовали иные, нежели представленные в настоящей главе, диагностические критерии.[53,54]

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентов с мелкобляшечным парапсориазом следует успокоить, и они могут отказаться от терапии. Для лечения можно назначить эмоленты, местные препараты дегтя, местные кортикостероиды и/или фототерапию узкополосным ультрафиолетом Б (блок 25-3).[59] Ответ на терапию может быть различным. Вначале пациентов следует обследовать каждые 3–6 месяцев, а затем, для того, чтобы убедиться в стабильном характере процесса, каждый год.

При крупнобляшечном парапсориазе требуется более интенсивная терапия сильнодействующими местными кортикостероидами с фототерапией, в частности, широкополосным ультрафиолетом Б, узкополосным ультрафиолетом Б или псораленом и ультрафиолетом А (ПУВА). Цель терапии — подавить заболевание и помешать его возможной трансформации в манифестный грибовидный микоз. Применялись иные методы лечения, в частности местно азотистый иприт при пойкилодермическом варианте. Ограниченные высыпания могут отвечать на терапию эксимерным лазером (308 нм).[60,61] Для раннего выявления прогрессирования заболевания пациента необходимо обследовать каждые три месяца, затем каждые шесть месяцев и каждый год. Следует выполнять повторные биопсии подозрительных очагов. В случаях, которые соответствуют критериям раннего

БЛОК 25-3 ЛЕЧЕНИЕ КРУПНОБЛЯШЕЧНОГО И МЕЛКОБЛЯШЕЧНОГО ПАРАПСОРИАЗА

ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ВЫБОРА

- Эмоленты
- Местные кортикостероиды
- Местные препараты дегтя
- Солнечные ванны
- Ультрафиолет-B широкополосный
- Ультрафиолет-B узкополосный

ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО ВЫБОРА

(только для случаев крупнобляшечного парапсориаза, которые соответствуют начальной стадии грибовидного микоза)

- Местно — бексаротен
- Местно — имиквимод
- Псорален и ультрафиолет-A диапазона (ПУВА-терапия)
- Местно — мехлоретамин
- Местно — камустин (BCNU)
- Эксимерный лазер (308 нм)

ПАРАПСОРИАЗ ЛИХЕНОИДНЫЙ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Парапсориаз лихеноидный и вариолиформный острый (PLEVA — pityriasis lichenoides et varioloformis acuta) и парапсориаз лихеноидный хронический (PLC — pityriasis lichenoides chronica) представляют собой два противоположных спектра заболевания; обе формы, включая промежуточные варианты, могут сосуществовать.
- Обе формы характеризуются спонтанно разрешающимися и временами наслаивающимися друг на друга папулезными высыпаниями.
- PLEVA (парапсориаз лихеноидный и вариолиформный острый) продолжается неделями, в ходе заболевания могут появляться везикулы, пустулы, корки и язвочки.
- PLC (парапсориаз лихеноидный хронический) персистирует в течение нескольких месяцев с развитием шелушения.
- При всех формах в зоне дермо-эпидермального соединения выявляется инфильтрат из Т-клеток и разрушение эпидермиса.
- При PLEVA преобладают клетки популяции $CD8^+$.
- При PLC преобладают клетки популяций $CD8^+$ или $CD4^+$.
- При всех формах может быть выявлена доминантная Т-клеточная клональность, более выраженная при PLEVA, чем при PLC.
- Лечение зависит от тяжести заболевания и спектр терапии варьирует от применения местных стероидов, системных антибиотиков, ультрафиолета, псоралена и ультрафиолета A (ПУВА) до назначения системных иммуносупрессоров.

грибовидного микоза, рекомендуется применять широкополосный УФБ, узкополосный УФБ, ПУВА-терапию, местные препараты азотистого иприта, гель бексаротена, местно имиквимод или кармустин (BCNU).[62] При более тяжелых, инфильтрированных очагах грибовидного микоза прибегают к электронно-лучевой терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Крупнобляшечный и мелкобляшечный парапсориаз являются редкими заболеваниями, поражающими немногочисленных пациентов, поэтому меры профилактики пока не разработаны.

ПАРАПСОРИАЗ ЛИХЕНОИДНЫЙ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лихеноидный парапсориаз встречается у всех рас и этнических групп и во всех географических регионах. Чаще болеют дети и молодые взрослые, но заболевание может развиться в любом возрасте. Отмечено преобладание среди больных лиц мужского пола в (соотношение от 1,5:1 до 3:1). PLC встречается в 3–6 раз чаще, чем PLEVA.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология лихеноидного парапсориаза неизвестна. Некоторые случаи ассоциировались с инфекционными патогенами, такими как *Toxoplasma gondii*,[60,61] вирус Эпштейна–Барр,[70,71] цитомегаловирус,[70,71] парвовирус B19,[70,72,73] и вирус иммунодефицита человека.[74,75]

Как минимум в одном случае наблюдалась неоднократная связь с эстроген-прогестероновой терапией и еще в одном — с препаратами химиотерапии.[76–78] Пока неясно, участвуют ли данные агенты в патогенезе лихеноидного парапсориаза активно или же они просто случайно сопутствуют заболеванию, однако несколько случаев, ассоциированных с токсоплазмозом, довольно быстро разрешились после специфической терапии.[69]

В эпидермисе детей с лихеноидным парапсориазом было выявлено десятикратное увеличение числа материнских кератиноцитов по сравнению с контрольной группой.[79]

Иммуногистологические исследования показали уменьшение $CD1^+$-антигенпрезентирующих дендритных клеток (Лангерганса) в центре эпидермиса очагов

лихеноидного парапсориаза.[80] Кератиноциты и эндотелиальные клетки принадлежат к фенотипу HLA-DR+, что предполагает их активацию Т-клеточными цитокинами.[80] При PLEVA преобладают Т-клетки популяции $CB8^+$, а при PLC — Т-клетки $CD8^+$ или $CD4^+$.[80–82] Многие из этих клеток экспрессируют протеины памяти (CD45RO) и цитолитические протеины (TLA-1 и гранзим-B).[72,73] Доминантная Т-клеточная клональность обнаружена примерно в половине случаев PLEVA и в меньшинстве случаев PLC.[32,83,84] В совокупности эти данные указывают на возможность того, что лихиноидный парапсориаз является лимфопролиферативным ответом цитолитических Т-клеток памяти вариабельной клональности на один или более чужих антигенов. Отложения иммуноглобулина M, C3 и фибрина в кровеносных сосудах и вокруг них, а также вдоль дермо-эпидермального соединения в ранних активных очагах, предполагает возможный сопутствующий гуморальный иммунный ответ, хотя это может быть вторичным явлением.

Связь лихеноидного парапсориаза с лимфоматоидным папулезом остается предметом дискуссий[10,51,80] (см. также главы 145 и 146). К общим чертам относятся доминантная Т-клеточная клональность и спонтанное разрешение папулезных, преимущественно лимфоидных очагов. Более того, индивидуальные очаги с клинико-патологическими характеристиками как лихеноидного парапсориаза, так и лимфоматоидного папулеза могут присутствовать у одного и того же пациента либо одновременно, либо поочередно. Остается определить, можно ли это объяснить случайным взятием образцов из очагов лимфоматоидного папулеза на разных стадиях их эволюции. Наличие крупных атипичных лимфоидных клеток $CD30^+$ является характерным признаком лимфоматоидного папулеза (по крайней мере типов A и C).[84] Более того, эти клетки являются типичными клетками $CD4^+$, при этом у них отсутствует один или более зрелых Т-клеточных антигена, таких как CD2, CD3 и CD5. Эти признаки служат для дифференциации лимфоматоидного папулеза и лихеноидного парапсориаза. Хотя отдельные клетки $CD30^+$ наблюдаются при широком спектре дерматозов, наличие их значительного количества должно свидетельствовать в пользу лимфоидного папулеза, а не лихеноидного парапсориаза. Возможно спектры заболеваний «PLEVA-PLC» и «лимфоматоидный папулез — $CD30^+$ анапластическая крупноклеточная лимфома» просто пересекаются, а не частично совпадают, то есть хотя лихенодный парапсориаз является самостоятельным кожным Т-клеточным заболеванием, возможно, он иногда может служить плодородной почвой для развития Т-клеточного клона $CD30^+$, характерного для лимфоматоидного папулеза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

КОЖНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ. PLEVA и PLC — это звенья непрерывного клинико-патоморфологического процесса.[2,51] Поэтому индивидуальная картина заболевания может представлять собой сочетание острых и хронических очагов, существующих одновременно или последовательных. Кроме того, в любое время могут присутствовать очаги, которые являются клиническими или гистопатологическими промежуточными ступенями между этими двумя заболеваниями.

Очаги обычно бессимптомные, но могут ощущаться зуд или жжение, особенно в более острых случаях. PLC обычно выражается рецидивирующими высыпаниями в форме эритематозных шелушащихся папул, которые спонтанно регрессируют в течение недель или месяцев (рис. 25-10). PLEVA проявляется в форме рецидивирующих эритематозных папул, после которых развиваются корки, везикулы, пустулы и эрозии, прежде чем заболевание спонтанно регрессирует в течение недель (рис. 25-11). Более тяжелый вариант с язвенным поражением известен как *лихеноидный питириаз с язвенно-некротическими изменениями и гипертермией (PLUH)* или язвенно-некротический вариант болезни Мухи–Габермана (FUMHD — febrile ulceronecrotic Mucha–Habermann disease; фебрильная язвенно-некротическая болезнь Мухи–Габермана).[85] Она проявляется пурпурозными папуло-узлами с язвой в центре диаметром до нескольких сантиметров (рис. 25-12). Некоторые авторы считают, что этот тяжелый вариант фактически является манифестной Т-клеточной лимфомой.[31] Очаги лихеноидного парапсориаза обычно концентрируются на туловище и конечностях, однако, может поражаться любой участок кожи и слизистых оболочек. Были описаны характерные признаки редких локальных[10,86] или сегментарных вариантов очагов.[87] Хотя обычно одновременно присутствует много очагов, иногда количество конкурентных очагов может быть



Рисунок 25-10 Парапсориаз лихеноидный хронический. Полиморфные высыпания варьируют от первоначальных эритематозных папул до шелушащихся коричнево-красных высыпаний и небольших светло-коричневых плоских папул и пятен.



Рисунок 25-11 Парапсориаз лихеноидный и вариолиформный острый. **А**. Подросток с множественными эритематозными папулами и крустозными очагами на разных стадиях эволюции. **Б**. Более крупные папуло-везикулезные и геморрагические крустозные очаги у взрослого. **В**. На эритематозном, индуративном основании — пустулы, корочки, папулы с некрозом в центре.



Рисунок 25-12 Парапсориаз лихеноидный, язвенно-некротический. Выраженный острый вариант. Распространенный некротический струп с ободком эритемы вокруг развился у лихорадящего пациента с предшествующим лихеноидным и острым вариолиформным псориазом.

и небольшим. Все формы лихеноидного парапсориаза могут приводить к поствоспалительной гипо- или гиперпигментации.[63] Хронические очаги иногда разрешаются с поствоспалительной гипопигментацией, которая может выглядеть как идеопатический каплевидный гипомеланоз. Хронические очаги редко приводят к рубцеванию, а острые очаги, наоборот, вызывают глубокую травму кожи и, следовательно, часто разрешаются, оставляя после себя вариолиформные (оспенновидные) рубцы. Наличие очагов на различных этапах развития создает картину полиморфизма, типичную для лихеноидного парапсориаза.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Наблюдаются различные неспецифические отклонения в показателях крови, однако их практическое значение невелико. Отмечается лейкоцитоз и снижение соотношения CD4/CD8.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ. Как и морфология клинических очагов, гистологическая картина лихеноидного парапсориаза демонстрирует целый спектр признаков, включающий острый, хронический и промежуточный гистопатологические варианты очагов (рис. 25-13 и 25-14). Во всех случаях лихеноидного парапсориаза наблюдается дерматит пограничной дермо-эпидермальной зоны (интерфейсный дерматит), причем в случае острых очагов

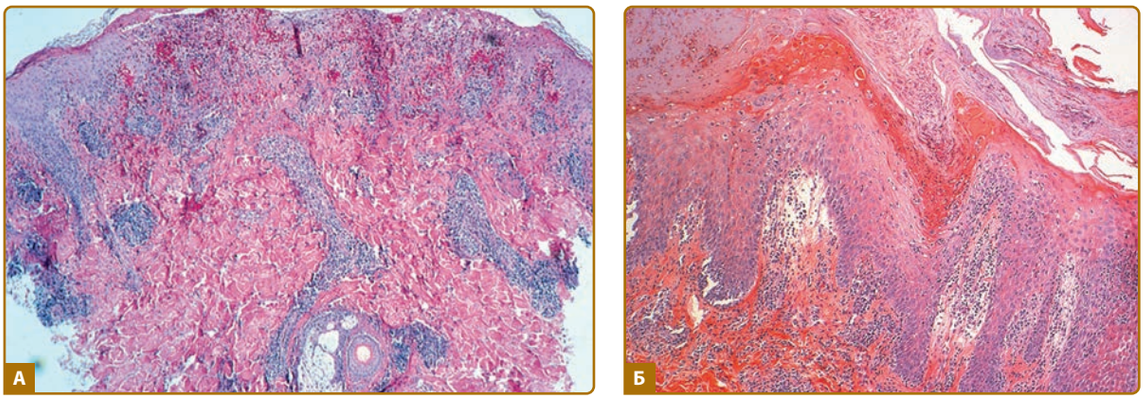


Рисунок 25-13 Парапсориаз лихеноидный и вариолиформный острый. **А.** Язвенные папулы с эпидермальным некрозом, геморрагиями, поверхностным и глубоким периваскулярным, лимфоцитарным инфильтратом. Окраска гематоксилин-эозином. **Б.** Паракератоз и корки с выраженным спонгиозом и эпидермальным некрозом. Лимфоцитарный экзоцитоз и вакуольная дегенерация в базальном слое. Окраска гематоксилин-эозином.

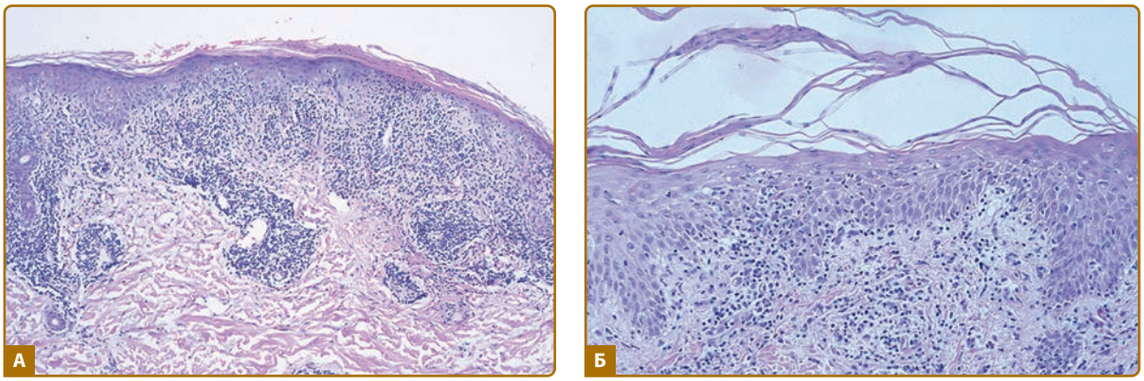


Рисунок 25-14 Парапсориаз лихеноидный хронический. **А.** Компактный паракератоз, лимфоцитарный экзоцитоз. Отдельные эозинофильные некротические кератиноциты, отек и диффузный лимфоцитарный инфильтрат, локализованный в дермо-эпидермальном соединении и вокруг сосудов дермы. Окраска гематоксилин-эозином. **Б.** Паракератоз, спонгиоз, преимущественно мононуклеарный клеточный инфильтрат в эпидермисе и дерме с отеком сосочкового слоя. Окраска гематоксилин-эозином.

он более плотный и имеет более клиновидную форму. Инфильтрат состоит главным образом из лимфоцитов с примесью нейтрофилов и гистиоцитов в вариабельном соотношении. Отмечаются экзоцитоз, паракератоз и экстравазация эритроцитов. Повреждение эпидермиса варьирует от внутриклеточного и межклеточного отека в менее тяжелых случаях до обширного некроза кератиноцитов, везикул пустул и язв. В острых вариантах может наблюдаться лимфоцитарный васкулит с фибриноидной дегенерацией стенок кровеносных сосудов.

Во многих кожных лимфоидных инфильтратах в качестве неспецифического явления могут наблюдаться отдельные лимфоидные клетки CD30$^+$ и отдельные атипичные лимофидные клетки. Наличие значительных количеств этих клеток не соответствует классической картине ни одного из вариантов лихеноидного парапсориаза и должно вызвать подозрение на наличие заболевания из спектра «лимфоматоидный пустулез — анапластическая крупноклеточная лимфома CB30$^+$».[30] Другие иммуногистохимические и клональные особенности лихеноидного парапсориаза приведены в разделах «Этиология и патогенез» и «Лихеноидный парапсориаз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика лихеноидного парапсориаза включает в себя множество папулезных высыпаний (блок 25-4). Те из них, которые сопровождаются развитием корок, везикул, пустул или язв, дифференцируются с PLEVA (парапсориазом лихеноидным и вариолиформным острым), а формы с преобладанием шелушащихся папул отграничивают от PLC (парапсориаза лихеноидного хронического). Многие из них можно исключить на основании истории заболевания и типичных клинико-патологических признаков. Некоторые другие, такие как вторичный сифилис и вирус-ассоциированные высыпания, могут быть исключены на основании серологических тестов. Труднее всего дифференцировать лихеноидный парапсориаз с лимфоматоидным папулезом и пятнистым или папулезным вариантом грибовидного микоза.[88–91] Лимфоматоидный папулез от лихеноидного парапсориаза, как было подробно описано выше, отличает распространенние атипичных лимфоидных клеток (чаще CD30$^+$).[84]

БЛОК 25-4 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАРАПСОРИАЗА ЛИХЕНОИДНОГО, ВАРИОЛИФОРМНОГО ОСТРОГО (PLEVA) И ЛИХЕНОИДНОГО ХРОНИЧЕСКОГО (PLC)

Наиболее вероятные заболевания

- PLEVA
  - Укусы насекомых
  - Лейкоцитокластический васкулит
  - Вирусная экзантема (например, опоясывающий лишай, простой лишай)
- PLC
  - Розовый лишай
  - Токсидермия медикаментозная
  - Каплевидный псориаз

Возможные заболевания

- PLEVA
  - Фолликулит
  - Риккетсиоз
  - Эритема многоформная экссудативная
  - Герпетиформный дерматит
- PLC
  - Спонгиотический дерматит, папулезный вариант
  - Мелкобляшечный парапсориаз
  - Плоский лишай (красный плоский лишай)
  - Синдром Джанотти–Крости

Всегда следует исключать

- PLEVA
  - Лимфоматоидный папулез
  - Вторичный сифилис
- PLC
  - Лимфоматоидный папулез
  - Грибовидный микоз (папулезный вариант)
  - Вторичный сифилис

Пятнистый или папулезный варианты грибовидного микоза встречаются редко. Они имеют классические признаки грибовидного микоза, включая малые атипичные эпидермотропные лимфоидные клетки со скрученными ядрами и полосовидный поверхностный дермальный лимфоидный инфильтрат.[90]

ОСЛОЖНЕНИЯ

Вторичная инфекция — наиболее типичное осложнение лихеноидного парапсориаза. PLEVA (парапсориаз лихеноидный и вариолиформный острый) может ассоциироваться с низкотемпературной лихорадкой, недомоганием, головной болью, артралгией. У пациентов с лихеноидным язвенно-некротическим вариантом парапсориаза и гипертермией могут развиваться высокая температура, недомогание, миалгия, артралгия, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. При крайнем ослаблении и истощении может наступить летальный исход.[85,92] У детей хронический лихеноидный парапсориаз в нетипичных случаях может ассоциироваться с крупнобляшечным парапсориазом.[44] Несмотря на порой доминантную Т-клеточную клональную природу, хронический лихеноидный парапсориаз и парапсориаз лихеноидный вариолиформный острый являются клинически доброкачественными заболеваниями без значимой предрасположенности к лимфомам или другим опухолям.

ПРОГНОЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Лихеноидный парапсориаз имеет вариабельное клиническое течение, характеризующееся рецидивирующими очагами, которые спонтанно регрессируют. Болезнь может спонтанно разрешиться в течение нескольких месяцев, реже персистирует несколько лет. Парапсориаз лихеноидный и вариолиформный острый обычно длятся короче, чем парапсориаз лихеноидный хронический. В одном из исследований сообщалось, что продолжительность лихеноидного парапсориаза у детей лучше коррелировала с клиническим распределением, чем с количеством острых и хронических очагов (которые часто сосуществовали), однако это заключение не было подтверждено дальнейшими исследованиями.[67] При анализе случаев заболеваний от самого длительного к самому кратковременному распределение очагов соответственно менялось от периферического (дистальные конечности) к центральному (туловище) и диффузному.

ЛЕЧЕНИЕ

Современная традиционная терапия основана на комбинации местных кортикостероидов и фототерапии (блок 25-5). Системные антибиотики тетрациклинового и эритромицинового ряда используются вначале как препараты противовоспалительного действия, а не как средства с антибиотиковым эффектом. Из новых препаратов применяется азитромицин.[93] Случаи заболевания с умеренно выраженной активностью не требуют специального лечения. При лихеноидном хроническом парапсориазе (*pityriasis lichenoides chronica* — PLC) с успехом применялась фотодинамическая терапия.[94] Чем острее клиническое течение заболевания и чем более тяжелыми являются при этом индивидуальные очаги, тем больше показаний для системной терапии.

Метотрексат часто эффективен в сравнительно невысоких дозировках. Также эффективны ингибиторы кальциневрина и ретиноиды. Тяжелые случаи PLEVA (парапсориаза лихеноидного и вариолиформного острого) и парапсориаза лихеноидного язвенно-некротического с гипертермией требуют применения системных кортикостероидов или подобных средств для контроля над общими симптомами заболевания. Для лечения вторичной инфекции осложненных язвенных очагов на коже могут применяться местные и системные антибиотики. Эти препараты часто выбирают вначале для воздействия на грамположительные возбудители, а для планирования

Глава 47 :: Кожа как орган защиты

:: Ehrhardt Proksch, Jens-Michael Jensen

КОЖНЫЙ БАРЬЕР: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Важнейшей функцией кожи является обеспечение барьера между организмом и внешней средой.
- Кожный барьер препятствует как излишней потере жидкости (внутренне-внешний барьер), так и попаданию вредных веществ из внешней среды в организм (наружно-внутренний барьер).
- Физический барьер представлен преимущественно роговым слоем.
- Барьер рогового слоя состоит из корнеоцитов и внутриклеточных липидов — холестерина, свободных жирных кислот и церамидов.
- Кератины и белки рогового конверта играют важную роль в поддержании механической стабильности корнеоцитов.
- Белок рогового конверта инволюкрин ковалентно связывает церамиды, образуя каркас для последующего присоединения свободных церамидов.
- Нижние слои эпидермиса, благодаря плотным межклеточным контактам и десмосомам, также способствуют осуществлению барьерной функции.
- При экспериментальном нарушении кожного барьера возрастает количество эпидермальных липидов и происходят изменения в дифференцировке эпидермиса.
- Сигналами к восстановлению барьера служат цитокины и градиент ионов кальция.
- В ряде заболеваний нарушение барьерной функции кожи, по всей вероятности, имеет генетически-запрограммированный характер. Аномалии барьерной функции участвуют в развитии таких кожных заболеваний, как контактный дерматит, атопический дерматит, различные формы ихтиоза и псориаз.
- Липидные или липидоподобные кремы и мази способствуют восстановлению нарушенной барьерной функции кожи.

Важнейшая функция кожи — служить эффективным барьером между внутренней средой организма и окружающей внешней средой. Человеку и животным, средой обитания которых является суша, необходим так называемый *внутренне-наружный барьер*, позволяющий регулировать потерю жидкости, препятствуя обезвоживанию организма. Также кожа обеспечивает и *наружно-внутренний барьер*, защищая организм от внешних механических и химических воздействий и от проникновения микробов (рис. 47-1).[1] Осуществление кожей подобных функций становится возможным благодаря кератинизации эпидермиса — процессу, при котором клетки эпидермиса постепенно развиваются от базальных клеток с пролиферативным потенциалом до безжизненных уплощенных чешуек рогового слоя (рис. 47-2). Как роговой слой, так и более глубокие слои эпидермиса защищают кожный покров от ультрафиолетового облучения, механических воздействий, низких и высоких температур. Соответственно в коже существуют барьеры нескольких типов. Физический барьер состоит в основном из рогового слоя, однако и другие слои эпидермиса также являются важным компонентом физического барьера, в частности — за счет плотных межклеточных контактов. Химико-биологический (антимикробный) барьер включает липиды, кислоты, лизосомы и антимикробные пептиды. Системы гуморального и клеточного иммунитета создают барьер против инфекции (см. главу 10), однако гиперактивность иммунитета может явиться причиной аллергии (табл. 47-1).

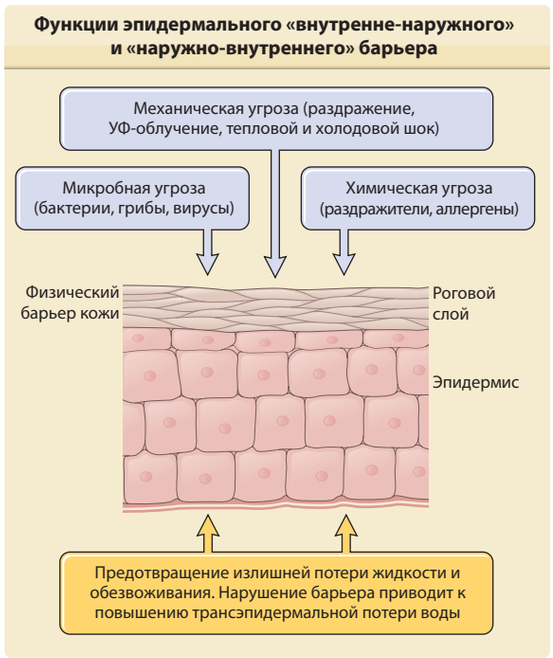


Рисунок 47-1 Функции эпидермального «внутренне-наружного» и «наружно-внутреннего» барьера. УФ = ультрафиолет.

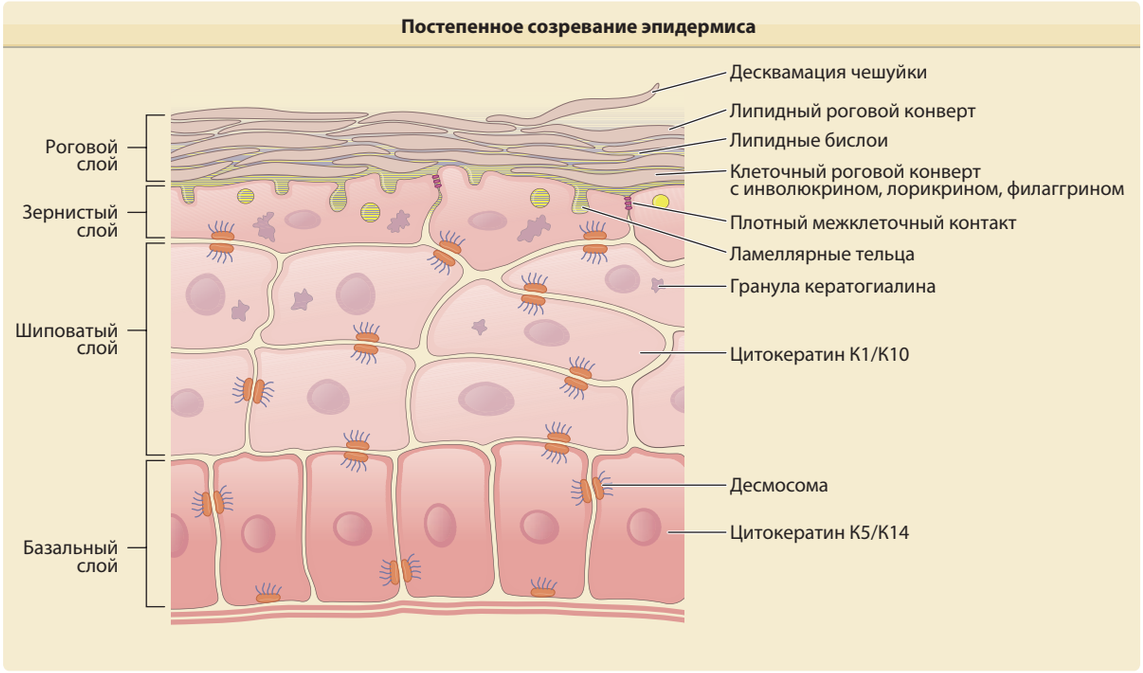


Рисунок 47-2 Ядро в зернистом слое должно быть сплюснуто. В базальный слой клеток добавьте, пожалуйста, полудесмосому к базальной мембране (см. предыдущий график). Пластинчатые тела должны быть заштрихованы (в том числе мембрана, объединяющая в форме сумки пластинчатые тела).

ТАБЛИЦА 47-1

Различные барьеры кожи

Физический барьер	Роговой слой, прочие компоненты эпидермиса (десмосомы, плотные межклеточные контакты)
Химический/биохимический (антимикробный) барьер (врожденный иммунитет)	Липиды, органические кислоты, лизосомы, антимикробные пептиды
Иммунный барьер системы гуморального и клеточного иммунитета	Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, клетки Лангерганса

Кожа играет ведущую роль в механизмах, препятствующих потере жидкости у видов, обитающих на суше; водным животным, однако, также требуется кожный барьер для защиты от высокой солености водной среды. Кожа наземных млекопитающих, тело которых покрыто густым мехом, намного тоньше кожи животных, не обладающих подобным защитным покровом. Данный факт свидетельствует о том, что мех также является важным барьером. Относительно бесшерстная кожа свиньи в гораздо большей степени напоминает кожный покров человека и потому может использоваться в качестве модели для исследования человеческой кожи.

Защитную функцию выполняют как роговой слой, так и другие компоненты кожи. Наиболее глубокая часть кожи человека — подкожно-жировой слой — обеспечивает защиту кожи от механических ударов, предохраняет организм как от экстремально низкой, так и от экстремально высокой температуры окружающей среды, а также активно участвует в общем метаболизме и накоплении энергии. Дерма состоит из пучков коллагена и эластичных волокон и играет чрезвычайно значимую роль в поддержании механической прочности кожи. В особенности важен для защиты кожи эпидермис — слой, наиболее близкий к внешней поверхности и состоящий преимущественно из стратифицированных кератиноцитов и рогового слоя. Подробнее эпидермис будет рассмотрен ниже. Потовые железы и кровеносные сосуды регулируют температуру тела. Сальные железы выделяют липиды кожного сала, необходимые для защиты волос от воздействий окружающей среды (см. главу 79). У животных липиды кожного сала придают меху водоотталкивающие свойства, способствуя плавучести тела и температурной регуляции, а также препятствуют обезвоживанию организма и вредоносному воздействию ультрафиолетовых лучей. Значение липидов кожного сала для выполнения барьерной функции рогового слоя и для регулирования уровня сухости кожи на данный момент остается предметом научных дискуссий.[2,3] Также сальные железы транспортируют глицерол на поверхность кожи, что важно для гидратации рогового слоя.[4] Нервные волокна обладают хемочувствительностью и служат системой предупреждения в случае возникновения опасности внешней травмы (см. главу 102).

ТАБЛИЦА 47-2
Защитные функции рогового слоя

Функции	Базовые структуры	Биохимические механизмы
Барьер проницаемости	Ламеллярные бислои	Гидрофобные липиды
Механическая целостность/пластичность	Роговой конверт, филаменты цитозоли	Перекрестно сцепленные пептиды (например, инволюкрин, лорикрин), кератиновые филаменты
Гидратация	Ламеллярные бислои, цитозольный матрикс корнеоцита	Глицерол сальных желез, аминокислоты после распада филаггрина, природные увлажняющие факторы (ПУФ), хорнерин
Когезия/десквамация	Корнеодесмосомы	Сериновые протеазы
Антимикробная защита	Ламеллярные бислои, внеклеточный матрикс	Свободные жирные кислоты, антимикробные пептиды
Защита от УФ	Цитозоль корнеоцита	Структурные белки, транс-урокановая кислота
Антиоксидантная защита	Корнеоциты, внеклеточный матрикс	Кератины, витамин Е из сальных желез и другие антиоксиданты
Водоотталкивание/ водонепроницаемость	Ламеллярные бислои	Кератиноциты и липиды кожного сала
Цитокиновая сигнализация	Цитозоль корнеоцита	Накопление и высвобождение про-ИЛ-α, сериновые протеазы
Ксенобиотическая защита	Ламеллярные бислои	Растворимость липидов, система цитохрома P_{450} (наружный слой эпидермиса)

ИЛ = интерлейкин; УФ = ультрафиолетовое облучение.

БАРЬЕР ФИЗИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ: СТРУКТУРА РОГОВОГО СЛОЯ

Табл. 47-2.

Исследования 40–50-х годов XX века показали, что собственно физический барьер кожи представлен роговым слоем.[5,6] Структура рогового слоя, определяющая его барьерную функцию, гораздо заметнее при визуализации с помощью электронной микроскопии и фиксации с помощью четырехокиси рутения (рис. 47-3), нежели при рутинном гистологическом исследовании срезов тканей, фиксированных формалином, на которых роговой слой выглядит в виде типичной «плетеной корзинки». Блокада проницаемости рогового слоя для воды не является полной. В норме наблюдается движение воды из рогового слоя в атмосферу — трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ), которая ранее называлась «неощутимой потерей воды». Роговой слой служит основным барьером, защищающим от чрескожного проникновения химических веществ и микробов.[1]

Роговой слой, толщина которого варьирует в диапазоне от 10 до 20 мкм, составляет непрерывную структуру богатых белками клеток. Клетки рогового слоя организованы в виде пластинчатых липидных слоев и погружены в обогащенный неполярными липидами межклеточный матрикс. Жизнеспособный эпидермис представляет собой многослойный плоскоклеточный эпителий, состоящий из базального, шиповатого и зернистого клеточных слоев. Покидая базальный слой, кератиноциты начинают дифференцироваться и, в ходе вертикальной миграции в шиповатый и зернистый слои, подвергаются ряду изменений, затрагивающих как их строение, так и их состав (см. главу 46). В процессе созревания кератиноциты синтезируют и экспрессируют различные структурные белки и липиды. Завершающие этапы дифференцировки кератиноцитов связаны со значительными изменениями в их структуре, приводящими к трансформации кератиноцитов в плоские, лишенные ядер чешуйчатые клетки рогового слоя, взаимодействующие, в основном, с кератиновыми филаментами. Клетки рогового слоя окружены роговым конвертом, сформированным из перекрестно связанных белков (белков рогового конверта), а также липидным конвертом с ковалентной связью (рис. 47-2). Внеклеточные неполярные липиды, окружая корнеоциты, образуют гидрофобный матрикс. По мнению ряда исследователей, и белки рогового конверта, и ковалентно связанный липидный конверт имеют большое значение для химической устойчивости корнеоцитов (рис. 47-4). Десмосомы, соединяющие соседние кератиноциты друг с другом, важны для когезии клеток рогового слоя и утрачивают свою функцию во время процессов десквамации в роговом слое. В верхних шиповатом и зернистом слоях находятся характерные пластинчатые везикулы, называющиеся *эпидермальными ламеллярными тельцами* (рис. 45-3 и 45-5). Они богаты полярными липидами, гликосфинголипидами, свободными стеролами, фосфолипидами и катаболическими ферментами, доставляющими липиды, необходимые для внеклеточных слоев рогового слоя. Ламеллярные тельца также могут содержать белки, в частности бета-дефензин человека 2.[7] В ответ на определенные сигналы (возможно, таким сигналом служит возрастание концентрации кальция во время перехода ламеллярных телец

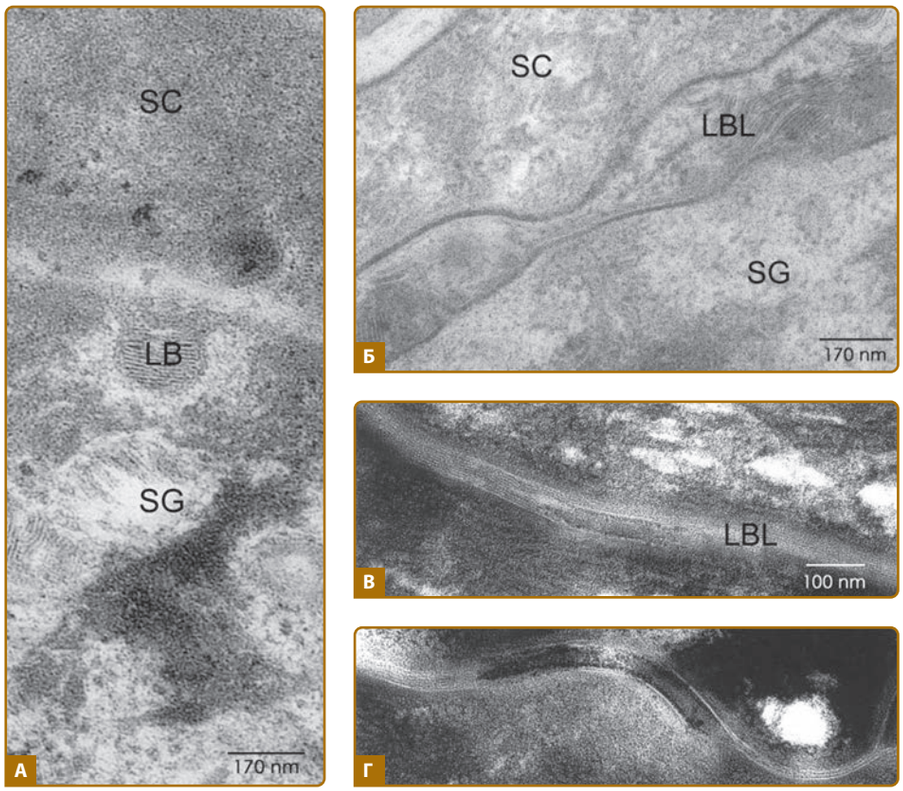


Рисунок 47-3 Электронная микроскопия показала, что на границе зернистого (SG) и рогового (SC) слоев содержимое ламеллярных телец (LB) вытесняется в пограничную зону (**А**), формируя таким образом непрерывные липидные бислои (LBL) (**Б** затем **В**). В процессе ороговения десмосомы становятся корнеосомами (**Г**).

из зернистого слоя в роговой) ламеллярные тельца направляются к апикальным поверхностям верхних клеток зернистого слоя, соединяются с плазмалеммой и посредством экзоцитоза секретируют свое содержимое в межклеточное пространство. Липиды, производные от ламеллярных телец, впоследствии модифицируются и реорганизуются в межклеточные пластинки, расположенные практически параллельно клеточной поверхности. В ходе этого процесса липидный конверт с ковалентной связью служит своеобразным каркасом. После вытеснения ламеллярных телец в зону контакта зернистого и рогового слоев полярные липиды под действием ферментов преобразуются в неполярные продукты. В результате гидролиза гликосфинголипидов образуются церамиды, при этом фосфолипиды преобразуются в свободные жирные кислоты. Такие изменения в составе липидов и строении клеток приводят к образованию крайне плотной структуры, упакованной в интерстиции рогового слоя (табл. 45-2).[8]

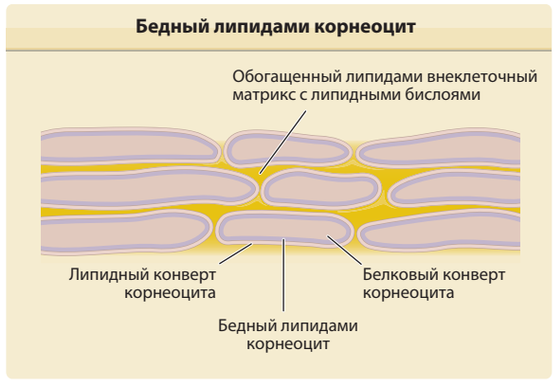


Рисунок 47-4 Бедный липидами корнеоцит находится в окружении внутреннего белкового и наружного липидного конвертов. Специальные церамиды ковалентно связаны с белками рогового конверта, в частности с инволюкрином.

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ И РОЛЬ ЛИПИДОВ РОГОВОГО СЛОЯ В НЕПРОНИЦИЕМОСТИ БАРЬЕРА

Сканирование с помощью конфокального лазерного микроскопа и рентгеновский микроанализ показали, что основной путь проникновения веществ сквозь кожу представляет собой извилистую траекторию между корнеоцитами, что подтверждает незаменимую роль межклеточных липидов в регулировке барьерной функции.[8] К основным классам липидов рогового слоя относятся холестерин, свободны жирные кислоты и церамиды.[9–11]

ХОЛЕСТЕРИН. Холестерин — вероятно, наиболее распространенный липид в организме в целом — является составной частью плазмалеммы и межклеточных липидных пластинок рогового слоя. Хотя базальные клетки способны поглощать холестерин из циркулирующей крови, в основном холестерин синтезируется из ацетата *in situ*.[12] Эпидермальные кератиноциты — основной тип

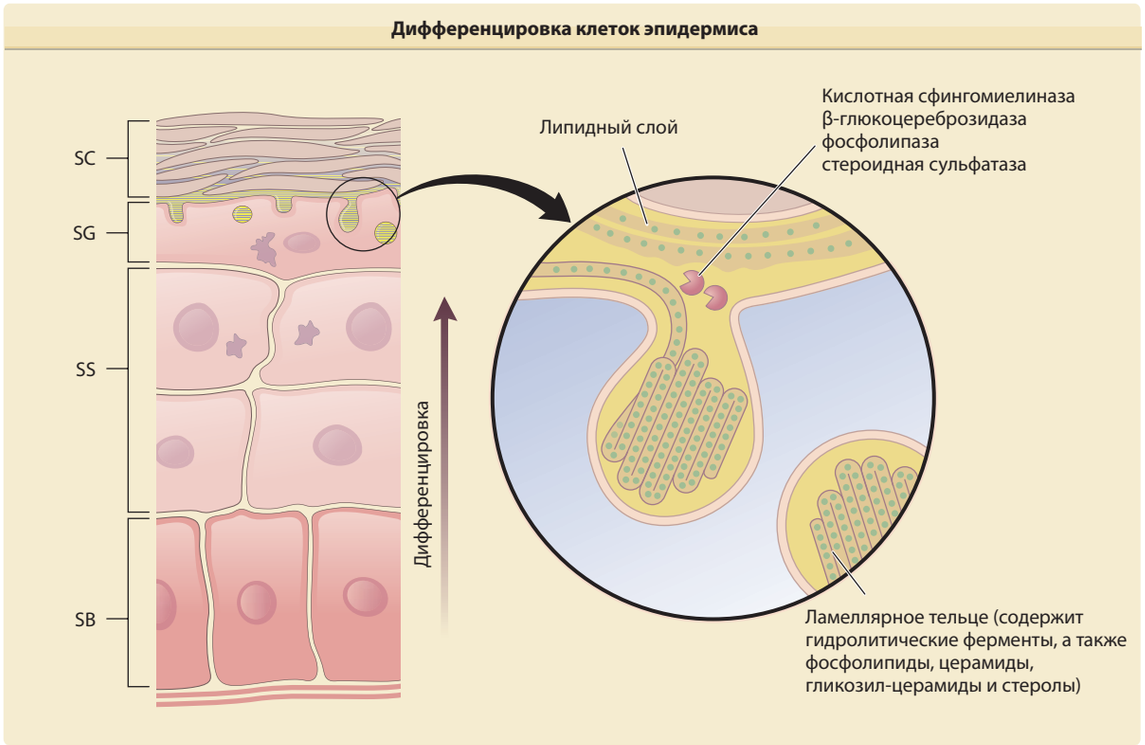


Рисунок 47-5 В процессе дифференцировки верхний шиповатый слой (SP) и зернистый слой (SG) производят ламеллярные тельца, которые содержат ранее сформировавшиеся липидные структуры и гидролитические ферменты. Их содержимое вытесняется в пограничную зону между зернистым (SG) и роговым (SC) слоями и подвергается значительной трансформации. SB = базальный слой.

клеток эпидермиса — активно синтезируют несколько липидов, в том числе холестерин и свободные жирные кислоты. Катализатором стадии, ограничивающей скорость биосинтеза холестерина, является гидроксиметилглютарил-коэнзим А-редуктаза (рис. 47-6). Синтез эпидермального холестерина регулируется данными ферментами, и его скорость повышается во время восстановления барьера проницаемости.[12]

СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ. Кожа содержит свободные жирные кислоты, а также жирные кислоты, связанные в триглицериды, фосфолипиды, гликозилцерамиды и церамиды. Длина цепочки свободных жирных кислот в эпидермисе варьирует от 12 до 24 атомов углерода. Ограничивающие скорость синтеза ферменты — ацетил-CoA карбоксилаза и синтаза жирной кислоты — присутствуют в эпидермисе в значительной мере автономно (рис. 47-6 и 47-7).[14] Насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты, в отличие от диненасыщенных и полиненасыщенных кислот, синтезируются в эпидермисе. Номенклатура жирных кислот определяется положением первой (отсчитывая от терминальной метиловой группы) двойной связи в молекуле. Эссенциальные ω-6-ненасыщенные кислоты должны поступать в организм с пищей и через кровообращение, они могут быть также введены при местной терапии. Неэссенциальная мононенасыщенная жирная кислота — олеиновая кислота — представляет собой ω-9 жирную кислоту. Линолевая кислота — наиболее важная двойная ненасыщенная жирная кислота — является ω-6 кислотой. Большое значение имеет также и α-линолевая кислота (ω-3). Изменения кожи, обусловленные дефицитом ω-3 жирных кислот, на данный момент не известны; однако предполагается, что ω-3 жирные кислоты необходимы для разрешения воспалительного процесса. ω-3 жирные кислоты содержатся в рыбе, источником ω-6 жирных кислот являются растительные масла.[15,16] Дефицит эссенциальных жирных кислот, возникающий вследствие изменений в рационе питания или в результате мальабсорбции, приводит к синдрому дефицита эссенциальных жирных кислот, для которого характерны значительные изменения в эпителии, включая эпидермис, что было подтверждено в экспериментах на крысах и мышах.[17] В подобном состоянии эпидермис становится шершавым, шелушащимся и гиперемированным, а проницаемость серьезно нарушается. Кроме того, при дефиците эссенциальных жирных кислот могут наблюдаться тяжелая бактериальная инфекция, замедленное заживление ран и алопеция. Линолевая кислота входит в состав фосфолипидов, глюкозилцерамидов, церамида 1, церамида 4 и церамида 9.[18] Предполагается, что метаболит линолевой кислоты — γ-линолевая кислота — играет важную роль при атопической экземе.

ЦЕРАМИДЫ. Церамид представляет собой соединенную амидной связью жирную кислоту, содержащую длинноцепочечный аминоспирт, который называется *сфингоидной основой*. Длины карбоновых цепей,

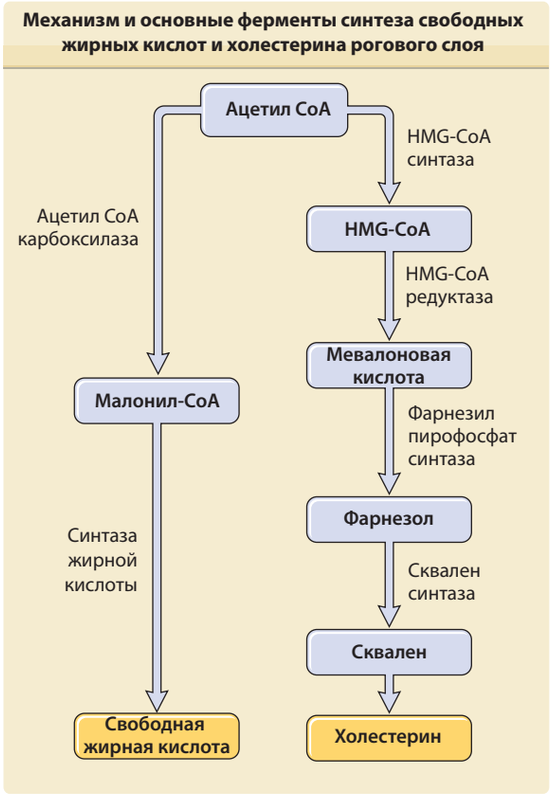


Рисунок 47-6 Механизм и основные ферменты синтеза свободных жирных кислот и холестерина рогового слоя. CoA = Коэнзим А; HMG-CoA = Гидроксиметилглютарил CoA.

соединенных амидной связью жирных кислот и сфингоидных основ, в тканях большинства млекопитающих составляют от 16 до 26 и от 18 до 20 атомов углерода соответственно. Хотя сфинголипиды, включая гликосфинголипиды и фосфосфинголипиды, представлены во всех тканях млекопитающих, также описано и специфическое распределение этих молекул в различных тканях. Эпидермис и селезенка богаты глюкозилцерамидом. Галактозилцерамид, отсутствующий в кератиноцитах, присутствует в головном мозге. В роговом слое церамид является основным липидным компонентом, и его вес здесь может достигать 30–40% от веса всех липидов, в то время как в других тканях млекопитающих он составляет менее 10% от веса холестерина или фосфолипидов. Столь высокое содержание церамидов не наблюдается ни в зернистом, ни в шиповатом, ни в базальном слоях эпидермиса. Данный факт свидетельствует о том, что основным условием накопления церамидов является терминальная дифференцировка. Роговой слой содержит как минимум девять различных церамидов.[18] Кроме того, существуют два белково-связанных церамида — церамид А и церамид В.[8] Данные церамиды ковалентно связаны с белками рогового конверта, главным образом — с инволюкрином.

Церамиды синтезируются серин-пальмитоил-трансферазой — ферментом, лимитирующим скорость,— а также гидролизом глюкозилцерамида (посредством β-глюкоцереброзидазы)[19] и сфингомиелина (посредством кислотной сфингомиелиназы) (рис. 47-7 и 47-8).[20] Если серин-палмитоил-трансферазы и β-глюкоцереброзидаза осуществляют синтез всех видов церамидов, то из сфингомиелиназы синтезируются только церамид 2 и церамид 5, так как сфингомиелин содержит негидроксильные кислоты.[21]

ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ

Для поддержания проницаемости кожного барьера кератиноцитам необходимо большое количество холестерина. ABCA1 — мембранный транспортный белок, ответственный как за приток холестерина, так и за регулирование уровня холестерина в клетках. Исследования показали, что ABCA1 экспрессирован в культуре кератиноцитов человека и в эпидермисе мыши. Экспрессия ABCA1 в культуре кератиноцитов усиливается за счет активации нескольких рецепторов: Х-рецептора печени, рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом,— (PPAR)-α, PPAR-ss/δ и ретиноидного Х-рецептора. Таким образом, в регулировании уровня холестерина, необходимого для осуществления функции проницаемости кожного барьера, участвуют ABCA1, Х-рецептор печени и рецепторы PPAR.[22] Транспорт и метаболизм жирных кислот в клетке регулируются белками, связанными с жирными кислотами.[23,24]

Дополнительные защитные функции эпидермиса в этой главе не обсуждаются, однако перечислены в таблице 47-3.

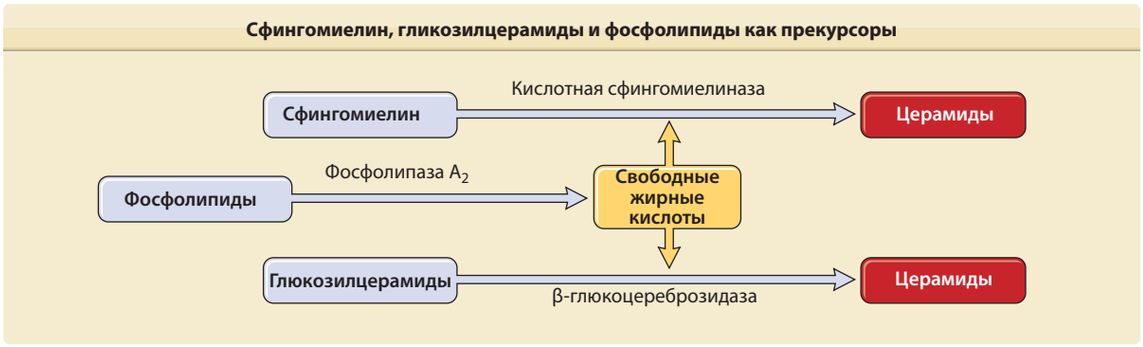


Рисунок 47-7 Сфингомиелин и гликозилцерамиды являются прекурсорами синтеза церамидов, фосфолипиды — прекурсорами синтеза жирных кислот.

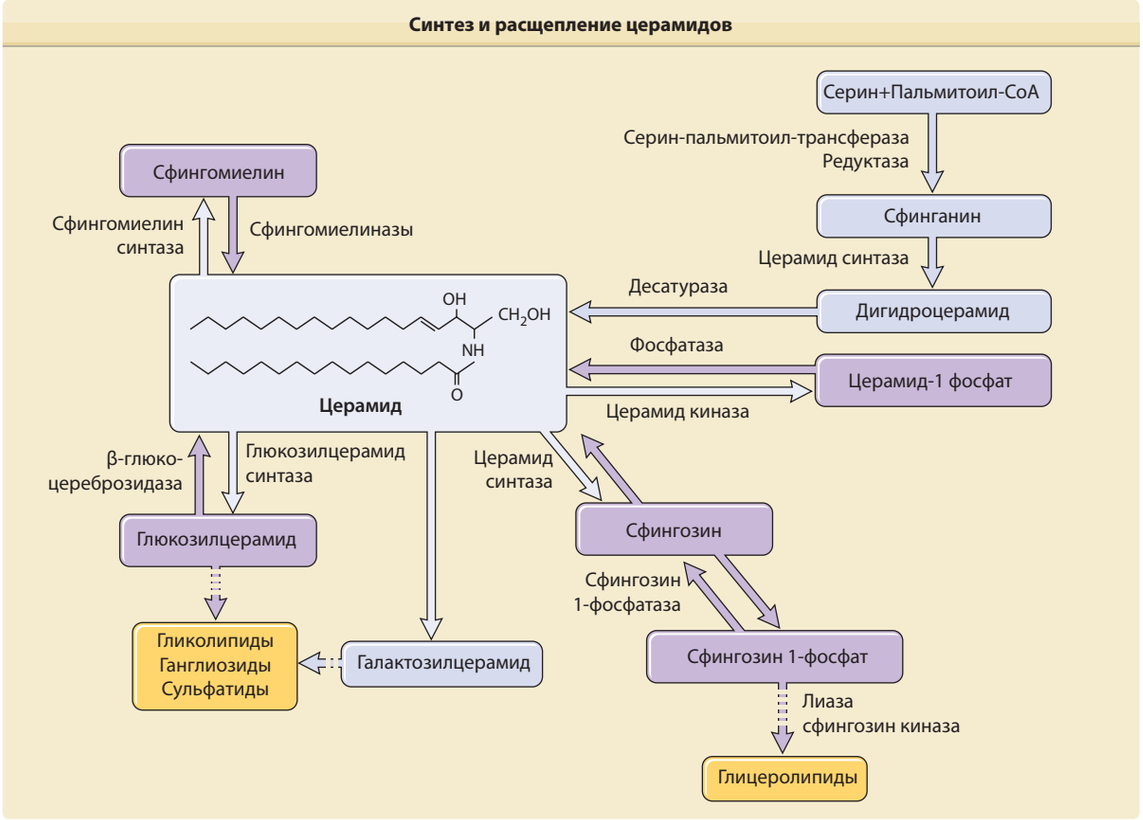


Рисунок 47-8 Синтез и расщепление церамидов.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭПИДЕРМИСА ДЛЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Функция физического барьера осуществляется роговым слоем как за счет межклеточных липидов, так в не меньшей мере и за счет корнеоцитов.[25,26] Эпидермис подвергается кератинизации — процессу, в ходе которого эпидермальные клетки постепенно развиваются от базальных клеток с пролиферативным потенциалом до безжизненных уплощенных чешуек рогового слоя (рис. 47-2). Кератиноциты зарождаются от стволовых клеток базального слоя и транзитных амплифицирующихся клеток и затем проходят через несколько этапов дифференцировки, в итоге подвергаясь десквамации.[27] Таким образом, в нормальном эпидермисе существует баланс между процессами пролиферации и десквамации, приводящий к полному обновлению эпидермиса в течение примерно 28 дней. При некоторых формах ихтиоза скорость десквамации может быть понижена, что вызывает задержку отторжения эпидермальных клеток (ретенционный гиперкератоз) (см. главу 49).[28] При воспалительных кожных заболеваниях, таких как псориаз, происходит усиление пролиферации, что ведет к нарушению дифференцировки и появлению паракератотических чешуек (гиперпролиферативный гиперкератоз).[29]

Основными структурными белками, синтезирующимися в кератиноцитах, являются кератины (см. главу 46). Кератины организованы в похожие на паутину сети, состоящие из промежуточных филаментов. Подобные структуры, имеющие своим началом околоядерное кольцо, тянутся через всю цитоплазму и заканчиваются у терминальных десмосом и полудесмосом. На заключительных стадиях нормальной дифференцировки кератины посредством взаимодействия с матричным белком филаггрином формируют высокоупорядоченные плотные массы. В случае нарушения кератинизации сеть филаментов вокруг ядра разрушается, что препятствует прикреплению комплексов филамент–матричный белок к внутренней поверхности чешуек. Как следствие, изменяется взаимодействие между соседними клетками и нарушается десквамация. Филаггрин собирает кератиновые филаменты в плотные пучки, что способствует уплощению клетки, характерному для корнеоцита рогового слоя. Вместе кератины и филаггрин составляют от 80 до 90% всей белковой массы эпидермиса млекопитающих.[25,26]

Структурные белки, такие как инволюкрин, лорикрин, трихогиалин и класс малых богатых пролинами белков также синтезируются в эпидермисе, а затем перекрестно связываются трансглютаминазами для укрепления рогового конверта непосредственно под плазмолеммой. Белки рогового конверта составляют примерно 7–10% массы эпидермиса. Корнеоциты служат основой для механической и химической защиты и вместе с межклеточным липидным окружением ограничивают водопроницаемость. Роговой конверт клетки представляет

ТАБЛИЦА 47-3

Дополнительные защитные функции безъядерного эпидермиса

Функции	Биохимические корреляты
Антимикробные системы	Антимикробные пептиды и липиды, связывающие железо, белки, комплемент
Антиоксиданты	Глютатион, оксидазы, каталаза, цитохром P_{450}, витамины С и Е
Медиаторы воспаления	Простагландины, эйкозаноиды, лейкотриены, гистамин, цитокины
Молекулы, поглощающие УФ	Меланин, трансурокановая кислота, витамин D, метаболиты витамина С, метаболиты филаггрина
Ферменты, метаболизирующие ксенобиотики	Механизмы глюкуронидации, сульфации, гидроксиляции

УФ = ультрафиолетовое облучение.

собой прочную белково-липидную полимерную структуру, которая формируется непосредственно под цитоплазматической мембраной и затем располагается на внешней поверхности корнеоцитов (рис. 47-4). Данная структура устойчива к 10% гидроокиси калия, что видно в препаратах кожных соскобов с КОН. Роговой конверт состоит из двух частей: белкового конверта и липидного конверта. Белковый конверт обеспечивает биомеханические свойства рогового конверта за счет перекрестного связывания специализированных структурных белков рогового конверта сульфидными связями и образуемыми трансглютаминазами *N* (ε) — (γ-глютамил) лизиновыми изопептидными связями.[26,30] Изопептидные связи устойчивы к наиболее распространенным протеолитическим ферментам. Липидный конверт корнеоцитов представляет собой структуру, напоминающую плазмолемму; он замещает плазмолемму на внешней поверхности корнеоцитов млекопитающих.[31] Инволюкрин, энвоплакин и периплакин служат субстратами для ковалентного присоединения посредством эфирной связи ω-гидроксицерамидов к *N*–ацильных жирным кислотам с очень длинной цепью.[32] Последние не только участвуют в формировании внешней оболочки клетки, но и тесно смыкаются с межклеточными липидными пластинками (табл. 47-2).[26]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРА И ГЕННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭПИДЕРМИСА

Экспериментальное нарушение кожного барьера приводит к изменениям в кератине эпидермиса и в экспрессии белков эпидермального рогового конверта; в свою очередь, избыточная экспрессия и дефицит данных белков у мыши ведут к дефектам кожного барьера. Ряд заболеваний, сопровождающихся нарушением барьерной функции эпидермиса, являются результатом генетических дефектов синтеза кератина, белков рогового конверта либо фермента, перекрестно связующего трансглютаминазу-1.

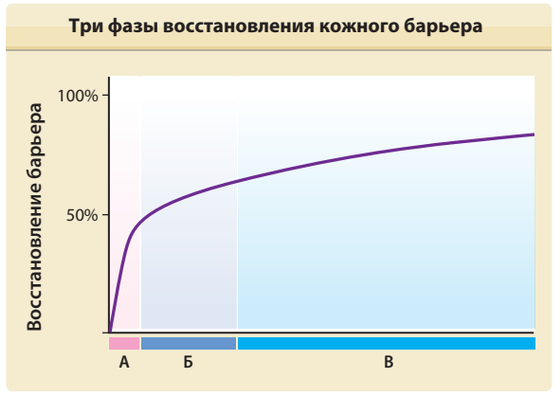


Рисунок 47-9 Три фазы восстановления кожного барьера с характерной метаболической активностью вследствие серьезного нарушения. **А** = Секреция предварительно сформированного пула ламеллярных телец (от 0 до 30 минут). **Б** = Увеличение синтеза липидов (свободных жирных кислот, церамида и холестерина) (от 30 минут до 5 часов); ускоренное образование ламеллярных телец и их секреция (от 2 до 6 часов). **В** = Активизация глюкозилцерамида (от 9 до 24 часов), возрастание пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (от 16 до 24 часов).

Ингибиция гидроксиметилглютарил CoA-редуктазы при местном применении ловастатина — препарата, понижающего уровень липидов, — приводит к нарушению барьерной функции и гиперпролиферации эпидермиса. Это послужило основой для изучения специфической связи между барьерной функцией и синтезом эпидермальной ДНК. В случаях острого нарушения барьерной функции (в результате местного действия ацетона или при помощи липкой ленты) (рис. 47-9), а также в модели хронической барьерной дисфункции (дефицит эссенциальных жирных кислот в питании) было выявлено увеличение синтеза ДНК, приводящее к гиперплазии эпидермиса.[33] Увеличению синтеза ДНК и липидов частично препятствовала окклюзия.[15,33,34]

Описанное острое или хроническое нарушение барьерной функции кожи обусловливает специфические изменения в эпидермальном кератине и в экспрессии белков рогового конверта. Отмечается повышенная экспрессия базальных кератиноцитов К5 и К14 и уменьшение кератинов дифференцировки К1 и К10. Кроме того, наблюдается экспрессия ассоциированных с пролиферацией кератинов К6 и К16 и связанного с воспалением кератина К17.[35] Значимость кератинов для барьерной функции кожи была подтверждена на примерах мышей с дефицитом кератина К10. У гетерозиготного и гомозиготного потомства отмечались соответственно незначительные и тяжелые нарушения функции барьера проницаемости. Необходимо отметить, что гомозиготные новорожденные мыши с дефицитом кератина К10 имели крайне хрупкий эпидермис и умирали через несколько часов после рождения. В свою очередь у гетерозиготного потомства при рождении кожа была нормальной, однако по мере роста у животных развивался все более выраженный гиперкератоз.[36] У гетерозиготных

мышей с дефицитом К10 замедлялось восстановление барьера и нарушалась гидратация кожи.[37] Также отмечались изменения в составе церамидов, уменьшение глюкозилцерамида и сфингомиелина, а также снижение активности кислотной сфингомиелиназы наряду с увеличением концентрации инволюкрина.[38] Все перечисленные факты свидетельствуют о том, что генетически обусловленные изменения в структурных белках приводят к нарушению функции кожного барьера и изменениям в дифференцировке и составе липидов. Подробности протекания данных процессов исследователям еще предстоит выяснить.

Заболевания, обусловленные моногенетическими дефектами кератинов, также подтверждают важную роль структурных белков в осуществлении барьерной функции кожи. При простом буллезном эпидермолизе наблюдается мутация кератинов базального слоя К5 или К14 (подробнее в главе 62). Генетические дефекты супрабазальных кератинов приводят к гиперкератозу и незначительному нарушению барьерной функции (подробнее в главах 49 и 59). При эпидермолитическом гиперкератозе (ЭГК) имеются дефекты кератина К1 или К10 в шиповатом слое, при эпидермолитической ладонно-подошвенной кератодермии (ЭЛПК) дефекты кератина К9 присутствуют в зернистом слое (поскольку этот кератин экспрессируется только в коже ладоней и подошв, заболевание ограничивается этими областями), при буллезном ихтиозе Сименса (ИБС) дефектным является кератин К2 (ранее обозначался как К2е) зернистого слоя.[25]

Экспериментальное нарушение барьера проницаемости вызывает преждевременную экспрессию инволюкрина, однако экспрессия лорикрина при этом не наблюдается.[35] Избыточная экспрессия филаггрина в супрабазальном эпидермисе мышей обусловливает задержку восстановления кожного барьера.[39] Низкие уровни профилаггрина и филаггрина приводят к «чешуйчатому хвосту» (ft/ft) — аутосомно-рецессивной мутации у мышей, являющейся причиной сухой шелушащейся кожи и кольцевидных сокращений хвоста и лапок в неонатальный период. Целевое удаление гена инволюкрина у мышей никак не сказывалось на барьерной функции нормальной кожи,[40] однако если кожный барьер был поврежден, его восстановление замедлялось. Кроме того, на моделях кожи человека обнаружено, что нокдаун гена филаггрина вызывает повышение чувствительности к УФ-излучению.[41] У мышей с дефицитом лорикрина не было нарушений барьерной функции, однако их кожа оказывалась более уязвимой для механических воздействий, что может косвенно влиять и на выполнение барьерной функции.[42,43]

Изменения в пролиферации и дифференцировке эпидермиса наблюдаются также при воспалительных заболеваниях с нарушением барьерной функции кожи. Повышенная пролиферация — одна из основных характеристик псориаза; значительное возрастание эпидермальной пролиферации происходит также и в очаговой коже атопического дерматита. Следовательно, изменения кератинов и белков рогового конверта отмечаются и при воспалительных заболеваниях кожи.[44] Таким образом, несомненным является наличие связи между эпидермальной пролиферацией, дифференцировкой и барьерной функцией кожи.

ФУНКЦИИ СУБКОРНЕАЛЬНЫХ СЛОЕВ ЭПИДЕРМИСА

Несмотря на то что роговой слой считается наиболее важным компонентом физического барьера, нижние слои эпидермиса также играют значительную роль в барьерной функции. После удаления рогового слоя с помощью клейкой ленты наблюдается незначительное или умеренное возрастание ТЭПВ, в то время как отделение целостного эпидермиса методом вакуумной аспирации приводит к серьезному нарушению барьерной функции. Потеря рогового и частично зернистого слоев при синдроме стафилококковой обожженной кожи, как правило, не представляет угрозы для жизни.[45] В свою очередь заболевания с образованием пузырей в супрабазальной и субэпидермальной зонах, такие как вульгарная пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и тяжелые ожоги, являются угрожающими жизни состояниями, если они сопровождаются поражением обширных участков поверхности кожи. В подобных случаях пациенты могут умереть вследствие обезвоживания или сепсиса, вызванного внешней бактериальной инфекцией, что непосредственно связано с нарушением барьерной функции. Значительно повысить вероятность выживаемости в таких обстоятельствах возможно путем создания искусственного барьера — используя пленку или жирную мазь, включающую активные антимикробные компоненты. Данное клиническое наблюдение подтверждает значимость нижних слоев эпидермиса для осуществления двунаправленной барьерной функции — функции предотвращения избыточной потери воды и защиты от попадания вредных веществ в кожу.[46]

ПЛОТНЫЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ: ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Плотные межклеточные контакты представляют собой участки герметического соединения соседних клеток, контролирующие околоклеточное перемещение молекул, отделяя апикальную часть клетки от базолатеральной (функция ограждения) (рис. 47-2). Наиболее важными белками плотных межклеточных контактов в эпидермисе человека являются окклудин, клаудины и белки окклюзионной зоны (zonal occluding proteins, от лат. *zona occludens* — плотные межклеточные контакты). Локализация окклюдина ограничена зернистым слоем, белок окклюзионной зоны-1 и клаудин-4 находятся в супрабазальных слоях, а клаудины 1 и 7 встречаются во всех слоях эпидермиса. При заболеваниях с нарушением барьерной функции рогового слоя, таких как вульгарный псориаз, плоский лишай, острая и хроническая экзема и вульгарный ихтиоз, белки плотных межклеточных контактов, локализация которых в норме ограничена зернистым слоем и верхней частью шиповатого слоя, обнаруживались также в более глубоких слоях эпидермиса. Мыши с дефицитом клаудина-1 умирают вследствие массивной потери жидкости в течение одного дня после рождения.[47] Изменение барьерной

функции кожи наблюдалось также и у мышей с избыточной экспрессией клаудина-6 в эпидермисе.[48,49]

СТРУКТУРА МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ. БЕЛКИ ДЕСМОСОМ

Нарушение барьерной функции рогового слоя отмечается также в результате изменения в белках десмосом. Десмоглеины и десмосомные катедрины играют ведущую роль в стабилизации межклеточной адгезии в живых слоях эпидермиса (рис. 47-2; см. главу 53). Аутоантитела к данным трансмембранным гликопротеинам вызывают пузыри при вульгарной пузырчатке вследствие отсутствия адгезии кератиноцитов. Острая экзема, при которой нарушается барьерная функция эпидермиса, характеризуется уменьшением Е-кадгерина в мембране кератиноцитов на участках спонгиоза.[50,51] У трансгенных мышей с одинаковым распределением десмоглеина 3 в эпидермисе и в слизистой оболочке, происходило резкое увеличение трансмембранной потери воды, что приводило к смерти от обезвоживания в первую неделю жизни.[52] Те мыши, в эпидермисе которых был целенаправленно инактивирован Е-кадгерин, умирали сразу после рождения вследствие неспособности сохранить барьерную функцию и предотвратить потерю жидкости. Отсутствие Е-кадгерина является причиной неправильной локализации важнейших белков плотных межклеточных контактов, что делает данную зону адгезии проницаемой, приводя к нарушению барьерной функции эпидермиса.[53,54]

КОННЕКСИНЫ — ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ФИЛЬТРЫ

Коннексины являются трансмембранными белками, которые полимеризуются как гомо- или гетеромеры на плазмолемме, формируя коннексон. Коннексоны соседних клеток объединяются, образуя щелевые контакты, обеспечивающие прохождение между клетками ионов и малых молекул. Коннексин-26 — один из наиболее сильно экспрессированных генов в псориатических бляшках. Миссенс-мутации в гене коннексина-26 приводят к развитию пяти характерных ихтиозоподобных кожных заболеваний. У мышей с избыточной экспрессией коннексина-26 отмечалось состояние гиперпролиферации, инфильтрация иммунных клеток и замедленное восстановление эпидермального барьера.[55]

ПРОТЕАЗЫ

Протеазы важны для дифференцировки эпидермиса. Прочность рогового конверта обусловлена образованием очень стабильных изопептидных связей, катализируемых трансглютаминазами-1, 3 и 5. Мыши с дефицитом трансглютаминазы-1 демонстрировали дефекты рогового слоя, умирая вскоре после рождения.[56] При пластинчатом ихтиозе выявлены мутации в гене трансглютаминазы-1.[57] В биосинтезе трансглютаминазы-1 принимает участие катепсин D. У мышей с дефицитом катепсина D отмечались нарушение барьерной функции и гиперпролиферация.[58] Есть основания полагать, что цистатин M/E и катепсин L являются первыми протеазами катепсин-D–трансглутаминазного пути и что они сосуществуют в жестко регулируемом балансе с целью поддержания целостности тканей эпидермиса, волосяных фоликулов и эпителия роговицы.[59] Существуют также данные, что разрушение цистатин-M/E–катепсинового пути способствует нарушению функции кожного барьера, характерной для таких воспалительных дерматозов, как псориаз и атопический дерматит.[60]

Синдром Нетертона — тяжелый аутосомно-рецессивный наследственный генодерматоз — обусловлен мутациями в SPINK5 — гене, кодирующем ингибитор сериновых протеаз LEKTI (см. главу 49). При синдроме Нетертона часто наблюдается напоминающее атопическую экзему кожное заболевание, которое характеризуется нарушением барьера проницаемости. Мыши с дефицитом SPINK $5^{-/-}$ воспроизводят основные признаки синдрома Нетертона, включая изменения десквамации, нарушение кератинизации, аномалии волос и дефект кожного барьера. Нехватка LEKTI ведет к аномальному расщеплению десмосом в верхнем зернистом слое, что обусловлено распадом десмоглеина-1 вследствие гиперактивности химотрипсин-подобного фермента рогового слоя. Это приводит к нарушению адгезии рогового слоя и в итоге — к повреждению барьерной функции кожи.[61,62]

ЦИТОКИНОВАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ: РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА ЭПИДЕРМИСА И ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Цитокины играют значительную роль в процессе заживления ран, на завершающем этапе которого происходят реэпителизация и дифференцировка, необходимые для формирования полноценного кожного барьера (см. главу 248). Подобно иммунным клеткам кератиноциты способны производить множество разнообразных цитокинов (рис. 47-10). Особое значение имеют так называемые первичные цитокины: фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ) -1 и ИЛ-6. Цитокины ИЛ-1, ФНО и ИЛ-6 являются сильнодействующими митогенами и стимуляторами липидного синтеза в коже и внекожных тканях. В результате острого нарушения барьера проницаемости происходит увеличение экспрессии ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 на матричной РНК и повышение уровня экспрессии белков.[20,64–66] У мышей, лишенных ФНО-рецептора 1 или с двойным нокаутом ИЛ-1 рецептора 1/ФНО-рецептора 1, а также у мышей с дефицитом ИЛ-6, обнаружена задержка формирования проницаемого кожного барьера.[20,66] Более того, эксперименты показали, что местное применение ФНО ускоряет восстановление барьера проницаемости, а местное применение ИЛ-6 у мышей с дефицитом ИЛ-6 способствует нормализации скорости проницаемости (рис. 47-10). У мышей с дефицитом рецептора-1 ФНО замедляется выработка липидов, необходимых для воссоздания кожного барьера, и понижается активность кислотной сфингомиелиназы, производящей церамиды для восстановления

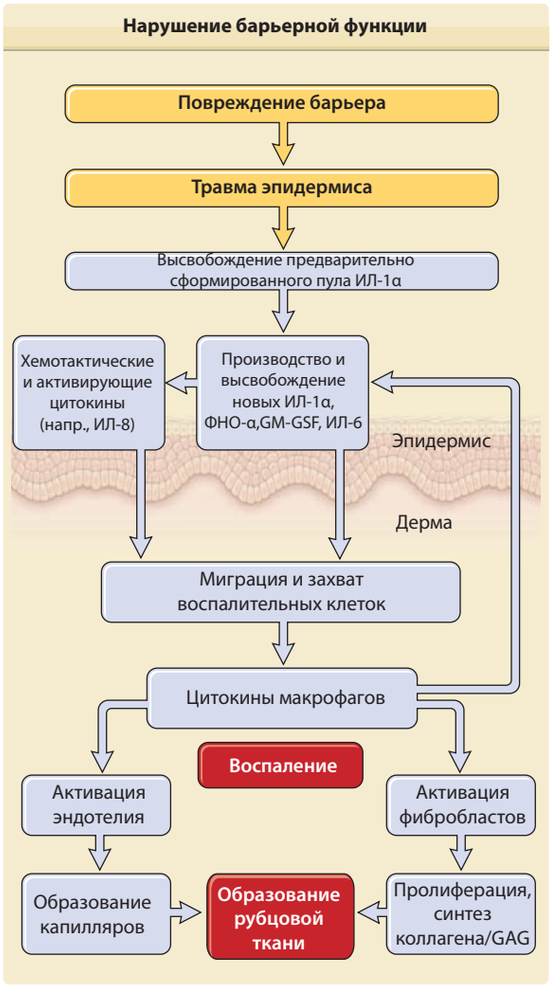


Рисунок 47-10 Острое внешнее нарушение барьерной функции не только приводит к высвобождению цитокинов клеточной сигнализации в эпидермисе, но также влияет и на процессы в дерме, что может стать причиной воспаления и развития рубцовой ткани в случае разрушения дермы. GAG = гликозаминогликан; GM-GSF = колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов; ИЛ = интерлейкин; ФНО = фактор некроза опухоли.

барьерной функции.[20] В результате нарушения барьерной функции у мышей дикого типа наблюдается фосфорилизация тирозина STAT3, в то время как у мышей с дефицитом ИЛ-6 этот процесс носит крайне ограниченный характер. Резкое возрастание ФНО, ИЛ 1 и ИЛ-6, происходящее вследствие нарушения кожного барьера, имеет решающее значение для восстановления барьерной функции кожи. Однако в случае если нарушение барьера сохраняется в течение долгого времени и приводит к хроническому возрастанию производства цитокинов, повышается опасность воспаления и усиления пролиферации эпидермиса. Нарушение барьера проницаемости, гиперпролиферация эпидермиса и воспаление часто являются осложнениями таких заболеваний, как ирритантный и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит и псориаз.

ИОННАЯ МОДУЛЯЦИЯ: УРОВНИ КАЛЬЦИЯ И КАЛИЯ В ЭПИДЕРМИСЕ

В том случае, если место повреждения кожи подвергается воздействию изотонического, гипер- или гипотонического раствора, восстановление нарушенного кожного барьера происходит с обычной скоростью. Если же раствор содержит и калий, и кальций, то восстановление барьера замедляется. Существует градиент кальция в эпидермисе: в зернистом слое концентрация кальция наиболее высока, относительно низкий уровень кальция характерен для базального слоя и еще более низкий — для шиповатого слоя. Крайне ограничено содержание кальция в роговом слое, поскольку относительно сухой роговой слой с внеклеточными липидами не способен растворять высокополярные ионы. В результате нарушения барьера проницаемости происходит приток воды в роговой слой, что ведет к потере ионного градиента (рис. 47-11). Данная деплеция кальция регулирует экзоцитоз ламеллярных телец.[67–69] Кальций является важным регулятором синтеза белков в эпидермисе, в частности он контролирует активность трансглютаминазы-1.[70] Кроме того, ионы внеклеточного кальция имеют большое значение для межклеточной адгезии и дифференцировки эпидермиса. Уровень внутриклеточного кальция регулируется не одним механизмом, о чем свидетельствуют два генетических заболевания, обсуждаемых ниже.

Нарушение регуляции метаболизма кальция и увеличение ТЭПВ[71] наблюдается при болезни Дарье, для которой характерна утрата адгезии между клетками супрабазальных слоев эпидермиса в сочетании с аномалиями кератинизации, а также при болезни Хейли–Хейли, сопровождающейся потерей адгезии между клетками эпидермиса (см. главу 51). Ген болезни Дарье (*ATP2A2*) кодирует аденозинтрифосфатазу сакроэндоплазматической сети (SERCA2) — фермент, обеспечивающий транспорт кальция;[72,73] в свою очередь, ген Хейли–Хейли (*ATP2C1*) кодирует секрецию АТФ-азы в аппарате Гольджи (SPCA1)[74] — механизм, ответственный за транспорт калия и магния.

НЕЙРОТРАСМИТТЕРЫ В КЕРАТИНОЦИТАХ (ОБЩНОСТЬ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОЖИ)

Находящиеся в кератиноцитах нейротрансмиттеры способны регулировать функцию барьера проницаемости. Рецепторы нейротрансмиттеров подразделяются на две группы: (1) ионотропные рецепторы (ионы кальция или хлорида) и (2) рецепторы, сопряженные с G-белком. Местное применение агонистов кальциевых каналов замедляет восстановление кожного барьера, в то время как антагонисты оптимизируют нормализацию барьерной функции.

Сопряженные с G-белком рецепторы регулируют внутриклеточный уровень циклической аденозинмонофосфатазы (цАМФ). Повышение внутриклеточного уровня цАМФ в эпидермальных кератиноцитах затормаживает восстановление барьера; в свою очередь

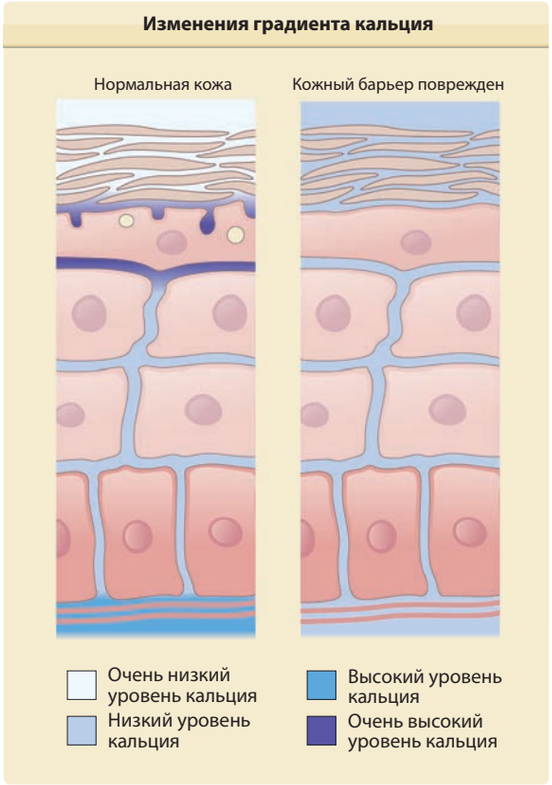


Рисунок 47-11 Изменения градиента кальция, происходящие в результате нарушения кожного барьера, регулируют секрецию ламеллярных телец и дифференцировку эпидермиса.

ТАБЛИЦА 47-4

Потенциальная роль кожного барьера в патофизиологии кожных заболеваний

Аномалии кожного барьера являются либо первичным фактором заболевания, либо присущей ему характеристикой:
- Ирритантный контактный дерматит
- Аллергический контактный дерматит
- Ожоги
- Язвы (ишемическая, сосудистая, диабетическая)
- Буллезные заболевания вследствие трения или аномалий кератинов
- Кожа недоношенного младенца
- Ихтиоз, болезнь Гоше (II), болезнь Нимана–Пика (I)

Первичная аномалия кожного барьера провоцирует иммунологические реакции. В свою очередь первичные иммунологические реакции могут приводить к нарушению кожного барьера в еще не изученных подгруппах следующих заболеваний:
- Атопический дерматит
- Псориаз

Иммунологические нарушения, приводящие к нарушению кожного барьера:
- Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз)
- Аутоиммунные буллезные заболевания
- Плоский лишай
- Сухая кожа при ВИЧ

антагонисты цАМФ ускоряют данный процесс. Активация допамин 2-подобных рецепторов, рецепторов мелатонина или рецептора серотонина (типа 5HT 1) понижает уровень цАМФ в клетке и, таким образом, способствует восстановлению барьера; активация адренергических β_2- рецепторов повышает внутриклеточный уровень цАМФ, тем самым замедляя воссоздание нарушенного барьера. Многие из агонистов или антагонистов трансмиттерных рецепторов применяются в лечении нервных расстройств; некоторые из них также могут быть эффективны при кожных заболеваниях.[75]

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОЖНОГО БАРЬЕРА ПРИ ДЕРМАТОЗАХ

Незначительное повреждение кожного барьера наблюдается при моногеннных заболеваниях, для которых характерно нарушение дифференцировки эпидермиса или его липидного состава при отсутствии воспаления. К подобным заболеваниям относятся вульгарный ихтиоз, Х-сцепленный рецессивный ихтиоз.[71] В свою очередь, такие воспалительные заболевания как ирритантный и аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, себорейный дерматит, псориаз и Т-клеточная лимфома характеризуются более выраженным нарушением кожного барьера. Большинство пузырных заболеваний также связаны с воспалением и сопровождаются увеличением ТЭПВ, особенно после вскрытия крышки пузырей и образования эрозий (табл. 47-4). Поскольку ВИЧ-инфицированные пациенты обнаруживают ксеротический фенотип, то представляется вероятным, что проникновение аллергена через нарушенный кожный барьер запускает Th2-путь и, следовательно, усугубляет уже имеющиеся нарушения кожного барьера (табл. 47-4).[76]

Очаги кожного воспаления, как правило, покрыты сухими чешуйками или чешуйками/корочками, что объясняется нарушением дифференцировки эпидермиса и неспособностью рогового слоя удерживать воду. Воспалительные кожные заболевания индуцируются как экзогенными, так и эндогенными факторами. При контактном дерматите в первую очередь происходит повреждение барьера под воздействием раздражающих веществ и аллергенов, затем развиваются сенсибилизация и воспаление, усиливается пролиферация эпидермиса и изменяется его дифференцировка. При Т-клеточной лимфоме (грибовидный микоз) нарушение барьерной функции имеет эндогенную причину: здесь изменения в пролиферации и дифференцировке эпидермиса происходят из-за экспансии клональных злокачественных Т-клеток популяции $CD4^+$.[77] Отдельную проблему представляют собой атопический дерматит и псориаз, так как среди ученых нет единого мнения о том, следует ли в данном случае воспаление за нарушением барьера проницаемости или, напротив, само воспаление вызывает изменения в эпидермисе, в том числе и барьерную дисфункцию. Исследования патогенеза атопического дерматита и псориаза в подавляющем большинстве фокусируются на первичной роли

аномалий иммунной системы.[78] Тем не менее ряд авторов предлагает рассматривать атопический дерматит и другие воспалительные дерматозы с дефектами барьерной функции в модели «внешнее воздействие — внутренние изменения»,[79–81] что является альтернативной точкой зрения по отношению к доминирующей в современной дерматологии парадигме «внутренние изменения — внешние проявления».[82]

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ КАК СЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ КОЖНОГО БАРЬЕРА

См. также главу 14.

Согласно общепринятой точке зрения, атопический дерматит сопровождается нарушением проницаемости. Генетические аномалии кожного барьера при данном заболевании прослеживаются уже в неочаговой коже, однако наиболее интенсивно выражены они в коже пораженных участков. Причиной дисфункции кожного барьера является усиление пролиферации и нарушение дифференцировки эпидермиса, в том числе изменения в кератинах и белках рогового конверта — инволюкрине, лорикрине и филаггрине, а также изменения в составе липидов (рис. 47-12).[81] Мутации в гене филаггрина были описаны несколькими исследовательскими группами.[83–85] У лиц европейского происхождения две вариации в кодирующем филаггрин гене обусловливают дефект барьерной функции, являясь, таким образом, факторами, провоцирующими наследственный атопический дерматит.[86] Несколько отличные от указанных мутации обнаружены у азиатов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.[87] С другой стороны, вне зависимости от атопического дерматита данные мутации рассматриваются в качестве условий, предрасполагающих к астме. Следовательно, генетические факторы, определяющие нарушение эпидермального барьера, могут также являться причиной атопических заболеваний слизистых оболочек (филаггрин — уникальный белок кератинизирующегося эпителия). Синдром атопии представляет собой генетически обусловленную аномалию барьерной функции кожи, а также повреждение слизистых оболочек носа, бронхов и кишечника, что в итоге приводит к атопическому дерматиту (или его обострению), аллергическому риниту или бронхиальной астме. Дефекты проницаемости позволяют внешним аллергенам проникать в кожу и способны запустить иммунологические реакции и воспаление (рис. 47-13). Среди ведущих генетических факторов, обусловливающих развитие синдрома атопии, в первую очередь были идентифицированы мутации филаггрина. Продукты дезаминации аминокислот, возникающих в результате гидролиза филаггрина, служат эндогенными гумектантами,[88,89] вызывающими такое типичное для атопического дерматита явление, как сухость кожи. Также опубликованы данные[90] о полиморфизме в гене SPINK5, который кодирует ингибитор сериновых протеаз LEKTI, а в некоторых когортах больных атопическим дерматитом были обнаружены вариации двух сериновых протеаз из семейства калликреина (химотрипсинового фермента, ответственного за деградацию корнеодесмосомальных белков, обеспечивающих связь между корнеоцитами рогового слоя).

Нарушение барьерной функции кожи при атопическом дерматите также может быть обусловлено пониженным содержанием липидов или нарушением их состава. В частности, при этом заболевании отмечалось как сокращение общего количества церамидов,

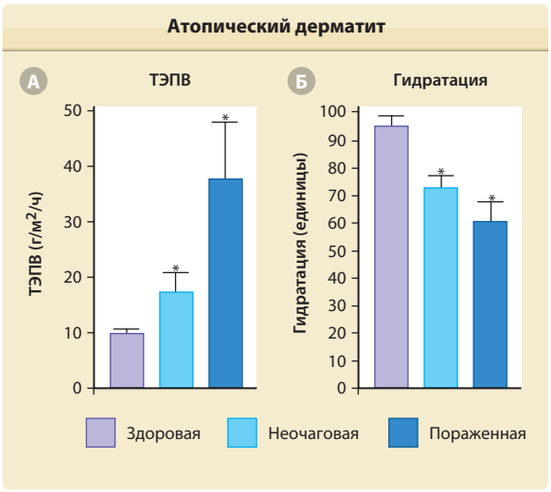


Рисунок 47-12 Трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) (**А**) и гидратация рогового слоя (**Б**) при атопическом дерматите нарушены. Уменьшение гидратации рогового слоя и увеличение ТЭПВ наблюдаются в неочаговой коже, но особенно выражены они на пораженных участках.



Рисунок 47-13 Эндогенные и экзогенные факторы приводят к нарушению барьерной функции кожи, мотивируя/стимулируя воспалительные процессы при атопическом дерматите.

так и нехватка определенных типов данных липидных компонентов.[80] Также было выявлено уменьшение ковалентно связанных церамидов[91] и понижение активности сфингомиелиназы. В некоторых случаях наблюдалось снижение секреции ламеллярных телец (в составе которых преобладают липиды) и их последующая гибель между корнеоцитами.[92]

ПСОРИАЗ: ПРОЛИФЕРАЦИЯ ЭПИДЕРМИСА И КОЖНЫЙ БАРЬЕР

См. также главу 18.

Псориаз — это хронический генерализованный шелушащийся эритематозный дерматоз с изначальной локализацией в эпидермисе. Данное заболевание сопровождается увеличением пролиферации и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса, что приводит к гиперкератозу и паракератозу. Кроме того, на начальных стадиях псориаза, в особенности при тяжелой форме заболевания, наблюдается нейтрофильный инфильтрат. Дальнейшее развитие псориаза сопровождается умеренной Т-лимфоцитарной инфильтрацией. Серьезные нарушения пролиферации и дифференцировки эпидермиса при псориазе приводят к дефектам барьерной функции кожи.[93] ТЭПВ в данном случае непосредственно связана с клинической тяжестью очагов: высокий уровень ТЭПВ наблюдается при остром экзантематозном псориазе, умеренное увеличение ТЭПВ характерно для хронической бляшечной стадии заболевания. Также зафиксированы аномалии внеклеточных липидов рогового слоя, в частности — значительное уменьшение церамида-1.[94] При электронной микроскопии были выявлены тяжелые структурные изменения в межклеточных липидных пластинках.[95] Также установлена генетическая связь псориаза с комплексом эпидермальной дифференцировки 1q21 — в бляшках псориаза данный комплекс демонстрирует резкое повышение экспрессии малых богатых пролином белков.[96] В ряде исследований рассматривалась также гипотеза о связи псориаза с цитокератином К17.

ИХТИОЗ: ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТСУТСТВИЕ ВЛАГИ В ЭПИДЕРМИСЕ

См. главу 49.

Ихтиоз представлен группой моногенетических заболеваний, характеризующихся нарушением десквамации и образованием чешуек в сочетании с легким или умеренным нарушением барьерной функции кожи. Причиной ихтиоза могут быть либо изменения в эпидермальных липидах, либо аномалии дифференцировки эпидермиса. Х-сцепленный рецессивный ихтиоз является относительно легкой приобретенной формой заболевания, для которой характерна генерализованная десквамация в виде крупных, плотно прилегающих чешуек темно-коричневого цвета. Метаболической основой Х-сцепленного рецессивного ихтиоза служит дефицит лизосомальных ферментов стероидсульфатазы или арилсульфатазы С. Полная делеция гена STS, картированного на участке Xp22.3- pter, обнаружена у 90% пациентов с Х-сцепленным ихтиозом. Недостаточная активность холестерин сульфатазы, наблюдаемая при данном заболевании, ведет к накоплению холестерин сульфата и понижению уровня холестерина, а следовательно — к аномалии в структурной организации межкорнеоцитарных липидных пластинок.[97–99]

Вульгарный ихтиоз представляет собой наиболее распространенное моногенетическое кожное заболевание. В ходе недавних исследований было установлено, что причиной вульгарного ихтиоза являются мутации в кодирующем филаггрин гене, ведущие к полной потере функции. В процессе терминальной дифференцировки профилаггрин расщепляется на множество пептидов филаггрина, которые в совокупности образуют кератиновые филаменты. Возникающая в результате матрица благодаря перекрестным связям формирует основной компонент рогового конверта. Понижение концентрации данного главного структурного белка приводит к замедлению кератинизации и к умеренному нарушению барьерной функции кожи.[100]

Трансглютаминаза-1 отвечает за перекрестную связь нескольких белков рогового конверта. В связи с этим дефицит трансглютаминазы-1[57] становится причиной пластинчатого ихтиоза — более тяжелого заболевания по сравнению с вульгарным ихтиозом, при котором отмечается лишь дефект филаггрина.

ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Стратегии лечения воспалительных кожных заболеваний часто направлены на нормализацию иммуногенетических отклонений и восстановление барьерной функции. Терапия кортикостероидами, циклоспорином, такролимусом, пимекролимусом и ультрафиолетом способна уменьшать клеточное воспаление и оптимизировать барьерную функцию кожи, улучшая пролиферацию и дифференцировку эпидермиса. Местные стероиды, хотя и эффективны при атопическом дерматите, однако не восстанавливают нарушенную барьерную функцию кожи.[101] Однако из-за наличия побочных эффектов указанные методы следует использовать лишь в течение краткого периода времени. Для длительного лечения воспалительных заболеваний легкой и средней степени тяжести рекомендуется применять препараты, не вызывающие побочных эффектов,— смягчающие кремы и мази, содержащие липиды и липидоподобные вещества — углеводы, жирные кислоты, холестериновые эфиры и тригицериды. Подобные кремы и мази способствуют нормализации барьерной функции, стимулируют процесс восстановления кожного барьера, а также увеличивают гидратацию рогового слоя.[44,102–104] Таким образом, данные препараты оказывают позитивное воздействие на пролиферацию и дифференцировку эпидермиса.[15] Ученые предполагают, что к аналогичному результату должно приводить также использование липидной смеси, состоящей из трех ключевых типов липидов [(1) церамида, (2) холестерина и (3) свободных жирных кислот].[105] В ряде случаев отмечалась эффективность лечения атопического дерматита церамидом-3 в виде крема с наночастицами.[106] Следует отметить,



ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДЕРМЫ

Глава 63 :: Коллагены, эластические волокна и другие белки внеклеточного матрикса дермы

:: Thomas Krieg, Monique Aumailley
Manuel Koch, Mon-Li Chu, Jouni Uitto

КОЛЛАГЕНЫ, ЭЛАСТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА И ДРУГИЕ БЕЛКИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЕРМЫ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой сложную сеть, состоящую из большого количества компонентов, которые обусловливают жесткость, податливость и упругость тканей.
- Белки ВКМ (например, коллагены, протеогликаны, гликопротеины) состоят из структурных доменов с различными биологическими функциями.
- Сигналы ВКМ контролируют дифференцировку, полярность, миграцию и выживаемость клеток, и экспрессию специфических генов.
- С ВКМ ассоциируются многие наследственные заболевания. Молекулярные механизмы, ответственные за возникающие фенотипы, часто комплексные и включают несколько различных клеточных путей.
- Динамический баланс между синтезом и разложением ВКМ играет решающую роль во многих приобретенных болезнетворных процессах, таких как опухолевая инвазия и метастазы, фиброз и воспалительные патологии.

ВВЕДЕНИЕ

Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой сложную сеть различных компонентов, ответственных за формирование и сохранение архитектоники ткани и опосредующих ряд важных биологических явлений. Он состоит из большого количества различных белковых семейств, причем каждое из них включает множество различных индивидуальных членов. К этим семействам относятся коллагены, кодируемые 42 различными генами, эластин и связанные с ним микрофибриллярные белки, фибронектин, протеогликаны и многие другие молекулы (табл. 63-1) Хотя все эти белки генетически, структурно и биологически различны, их общим знаменателем является характерная для большинства из них модульная структура, так что все они состоят из одной, немногих или нескольких копий ограниченного набора индивидуальных структурных модулей, называемых также доменами.[1] Модули могут комбинироваться различными способами, образуя белки столь же различные как фибриллин и ламинин. (рис. 63-1). Расшифрованы специфические функции некоторых из этих доменов, например, взаимодействие с другими белками ВКМ, участие в обеспечении клеточной адгезии, улавливание и регулировка цитокинов. Следовательно, ВКМ играет важную роль в обеспечении многих клеточных функций, таких как пролиферация, выживание, полярность, дифференцировка экспрессия специфических генов и миграция.[2–4] Все различные типы клеток, в том числе мезенхимные и эндотелиальные, а также воспалительные и опухолевые клетки, участвуют в производстве взаимодействия с ними. Хорошо известно, что ВКМ обусловливает биофизические свойства соединительных тканей. Недавно стало ясно, что, в свою очередь, жесткость и податливость соединительных тканей являются важными факторами регулировки клеточных функций.[5–8]

КОЛЛАГЕНЫ

Белки семейства коллагенов являются основными структурными компонентами соединительных тканей и основными внеклеточными белками в организме человека. В коже человека коллагены составляют примерно 80% сухого веса дермы. Классической и первоначально

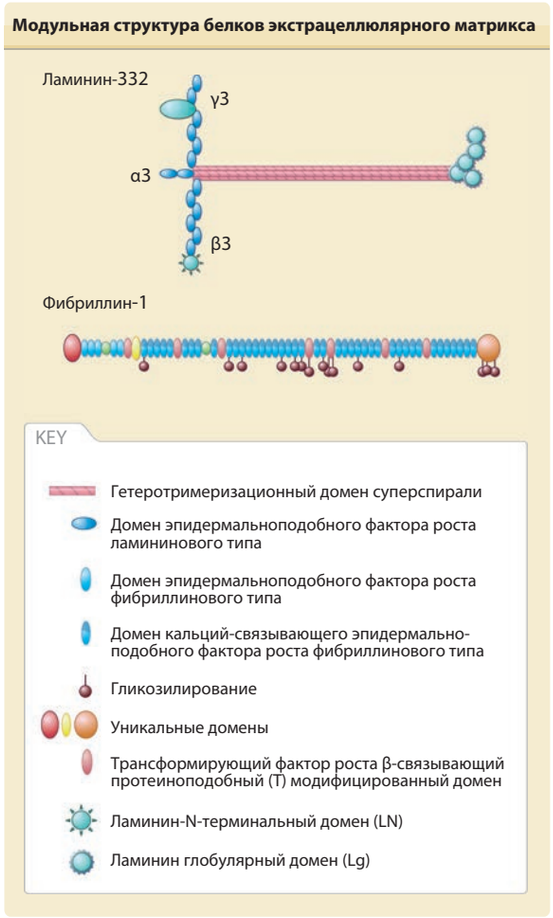


Рисунок 63-1 Модульная структура белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Белки ЭЦМ состоят из нескольких отдельных структурных модулей, включая модули доменов эпидермальноподобного фактора роста ламининового типа и доменов эпидермальноподобного фактора роста фибриллинового типа, домен фактора фон Виллебранда А, домены фоллистатиноподобного и типа EF-hand Ca2+-связывающего мотива или домены олигомеризации суперспирали. Эти модули могут комбинироваться различным образом, формируя все многообразие белков ЭЦМ, что представлено здесь на примерах фибриллина или ламинина. Кроме того, белки ЭЦМ могут состоять как из одной полипептидной цепи, например, фибриллин, так и из нескольких полипептидных цепей. Например, ламинин 332 образован тремя полипептидными цепями — цепи a3, b3, g2.

установленной ролью коллагенов в коже является обеспечение прочностных характеристик, которые позволяют коже служить органом защиты от внешней травмы. Кроме того, коллагены обладают важными биологическими свойствами, регулирующими многочисленные процессы в клетках и тканях.

КОЛЛАГЕНЫ: ТРОЙНАЯ СПИРАЛЬ

В коже человека коллагеновые волокна образуют основную массу внеклеточного матрикса и составляют примерно 80% сухого веса дермы. Коллаген организован в крупные пучки волокон, состоящих из фибрилл, что создает картину поперечной исчерченности при электронной микроскопии (рис. 63-2). Наиболее выраженные поперечные полосы выглядят как повторяющиеся полоски, расположенные на расстоянии 70 нм друг от друга. Основным компонентом этих фибрилл является коллаген типа I, первый идентифицированный член семейства коллагенов и наиболее изобильный коллаген в дерме и в большинстве других соединительных

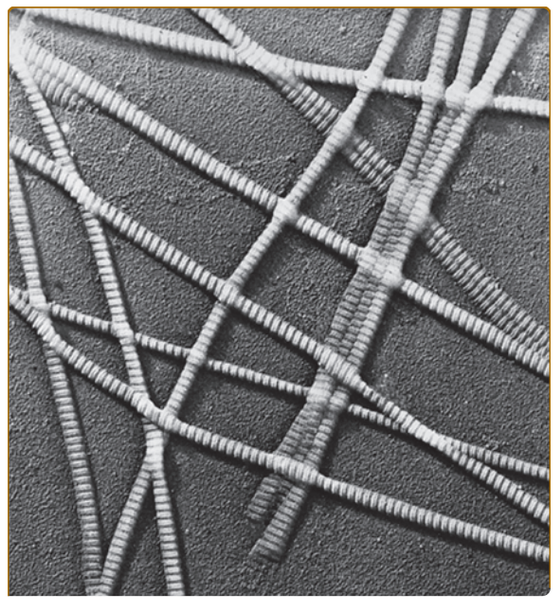


Рисунок 63-2 Электронный микрограф коллагеновых волокон в виде периодических полосок с интервалом примерно в 70 нм (x 45000).

ТАБЛИЦА 63-1

Основные гены и белки экстрацеллюлярного матрикса

Белки	№ гена	Номера и названия белков	Белки	№ генов	Номера и названия белков
Коллагены	42	28; коллагены от I до XXVIII типов	Ламинины	11	15; LM-111, LM-332, LM-511 и т.п.
Эластин	1	Несколько сплайс-вариантов	Матрилины	4	4; Матрилины 1–4
Фибронектин		1; 20 сплайс-вариантов	Нидогены	2	2; Нидогены 1 и 2
Фибулины	7	7; Фибулин 1–7	Тенасцины	4	4; Tenascin-C, -X, -R, and -W
Фибулины	3	3; Фибулин 1–3	Тромбоспондины	5	5;Тромбоспондины 1–5
			Витронектин	1	1

тканей.[9–11] Характерные структурные признаки коллагенов были расшифрованы в ходе изучения коллагена типа I, который поэтому считается прототипом семейства коллагенов.

Молекула коллагена типа I имеет молекулярный вес около 290 кД и состоит из трех полипептидных цепей, каждая примерно 94 кД. Эти три полипептида, известные как α-цепи, закручены друг вокруг друга подобно жилам веревки, так что мономер коллагена имеет структуру тройной спирали. Такая конфигурация придает молекуле жесткую палочковидную форму размерами примерно 1,5 × 300 нм (рис. 63-3). Особая структура коллагена в форме тройной спирали объясняется необычным аминокислотным составом α-цепей. В частности, каждая α-цепь коллагена типа 1 включает примерно 1000 аминокислот, причем глицин (Gly), самая малая аминокислота, составляет примерно одну треть от общего количества аминокислот, равномерно распределенных на коллагеновом участке полипептида. Следовательно, полипептидные цепи коллагена можно описать как повторяющиеся триплеты, представленные последовательностью $(Gly\text{-}X\text{-}У)_{333}$. X и У позиции в этой повторяющейся последовательности заняты различными аминокислотами, при этом X-позиция часто занята пролином, а У-позиция — гидроксипролином. Эти две аминокислоты составляют примерно 22% общего аминокислотного состава коллагена типа I. Сравнительно высокое содержание данных аминокислот и характерная локализация глицина в каждой третьей позиции необходимы для конфигурации молекулы коллагена в форме тройной спирали, причем гидроксипролин играет главную роль в стабилизации тройной спирали при температуре тела. Так называемый коллагеновый домен имеет конфигурацию тройной спирали, которая придает коллагену типа I многие из его уникальных свойств.[12] Она, в частности, важна при сборке коллагена в фибриллы. Мутации, которые влияют на образование стабильной тройной спирали, не позволяют коллагену организоваться в волокна, что приводит к серьезным функциональным дефектам соединительной ткани и целому спектру клинических фенотипов.[13–15]

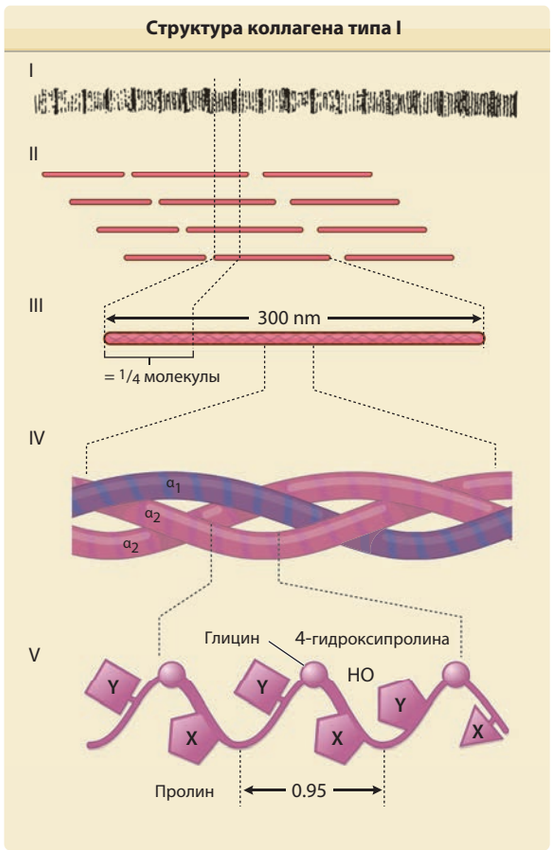


Рисунок 63-3 Схематическое изображение структуры коллагена типа I. Коллагеновые волокна (I), которые при электронной микроскопии демонстрируют повторяющуюся периодичность (рис. 63-2), состоят из индивидуальных молекул коллагена, имеющих четырехступенчатое расположение (II). Каждая молекула коллагена типа I представляет собой палочковидную структуру (III) длиной примерно 300 нм, состоящую из трех отдельных полипептидов, известных как α-*цепи*, которые скручены друг с другом в форме правой тройной спирали (IV). Каждая цепь состоит из аминокислот в повторяющейся последовательности Gly-X-Y (V); как указывалось ранее, X-позицию часто занимает пролиновый остаток, а У-позицию — 4-гидроксипролиновый остаток. Индивидуальные α-цепи имеют вторичную левозакрученную спиральную структуру с шагом спирали 0, 95 нм (из Uitto J et al: Collagen structure, function and pathology in *Progress in Diseases of the Skin*, V. 1, Fleischmajer R. New York, Grune&Stratton, 1981, p.103, с разрешения).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КОЛЛАГЕНОВ

Коллагены составляют семейство близкородственных, но генетически различных белков. В геноме человека насчитывается 42 разных гена, кодирующих α-цепи с различными аминокислотными последовательностями. Эти α-цепи соответствуют как минимум 28 различным типам коллагена, которые обозначаются римскими цифрами от I до XXVIII (табл. 63-2). Они подразделяются на несколько подсемейств, главным образом, в зависимости от длины и количества коллагеновых и неколлагеновых доменов. Кроме хорошо известных коллагенов, короткие трехспиральные коллагеновые сегменты присутствуют в других белках, включая ацетилхолинэстеразу, компонент C1q системы комплемента, сурфактантные белки легких, скавенджер-рецепторы макрофагов, эмилины (гликопротеины микрофибрилл эластина, регулирующие интерфейс между сердцевиной эластина и микрофибриллами) и эктодисплазин А, продукт гена, мутировавшего в случае X-сцепленной ангидротической эктодермальной дисплазии.[16] Однако эти белки не включены в семейство коллагенов, поскольку их коллагеновые домены не являются доминирующей частью молекулы, и белки не функционируют в первую очередь как структурные компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани.

Коллагены с характерными генетическими характеристиками подразделяются не несколько классов, главным образом в зависимости от длины и количества трехспиральных коллагеновых сегментов и неколлагеновых

ТАБЛИЦА 63-2

Генетическая гетерогенность коллагенов

Тип коллагена	Гены	Хромосомная локализация	α-цепи	Комментарии
I	**COL1A1** **COL1A2**	17q21.31–q22 7q22.1	**α1 (I)** **α2 (I)**	Фибриллярный
II	COL2A1	12q13.11–q13.2	α1 (II)	Фибриллярный
III	**COL3A1**	2q31	**α1 (III)**	Фибриллярный
IV	**COL4A1** **COL4A2** COL4A3 COL4A4 **COL4A5** **COL4A6**	13q34 13q34 2q36– q37 2q36– q37 Xq22.3 Xp22.3	**α1 (IV)** **α2 (IV)** **α**3 (IV) **α**4 (IV) **α5 (IV)** **α6 (IV)**	Сетеобразующий
V	**COL5A1** **COL5A2** **COL5A3**	9q34.2– q34.3 2q31 19p13.2	**α1 (V)** **α2 (V)** **α3 (V)**	Фибриллярный
VI	**COL6A1** **COL6A2** **COL6A3** COL6A5 COL6A6	21q22.3 21q22.3 2q37 3q21 3q21	**α1 (VI)** **α2 (VI)** **α3 (VI)** α5 (VI) α6 (VI)	Микрофибриллярный
VII	**COL7A1**	3p21.3	**α1 (VII)**	Якорные фибриллы
VIII	COL8A1 COL8A2	3q12– q13.1 1p34.3– p32.3	α1 (VIII) α2 (VIII)	Сетеобразующий
IX	COL9A1 COL9A2 COL9A3	6q13 1p33– p32.2 20q13.3	α1 (IX) α2 (IX) α3 (IX)	FACIT
X	COL10A1	6q21– q22.3	α1 (X)	Сетеобразующий
XI	COL11A1 COL11A2	1p21 6p21.3	α1 (XI) α2 (XI)	Фибриллярный
XII	**COL12A1**	6q12– q13	**α1 (XII)**	FACIT
XIII	**COL13A1**	10q22	**α1 (XIII)**	Трансмембранный
XIV	**COL14A1**	8q23	**α1 (XIV)**	FACIT
XV	COL15A1	9q21– q22	α1 (XV)	Мультиплексин
XVI	**COL16A1**	1p34	α1 (XVI)	FACIT
XVII	**COL17A1**	10q24.3	**α1 (XVII)**	Трансмембранный
XVIII	**COL18A1**	21q22.3	**α1 (XVIII)**	Мультиплексин
XIX	COL19A1	6q12– q14	α1 (XIX)	FACIT
XX	COL20A1	20q13.3	α1 (XX)	FACIT
XXI	COL21A1	6p12.3– p11.2	α1 (XXI)	FACIT
XXII	COL22A1	8q24.2	α1 (XXII)	FACIT
XXIII	COL23A1	5q35	α1 (XXIII)	Трансмембранный
XXIV	COL24A1	1p22.3	α1 (XXIV)	Фибриллярный
XXV	COL25A1	4q25	α1 (XXV)	Трансмембранный
XXVI	COL26A1	16p11.2	α1 (XXVI)	FACIT
XXVII	COL27A1	9q32	α1 (XXVII)	Фибриллярный
XXVIII	COL28A1	7p21.3	α1 (XXVIII)	?

FACIT = FACIT-коллагены — коллагены с прерываемыми тройными спиралями, ассоциированные с фибриллами.
Красный: полипептид экспрессируются в дерме.
Зеленый: полипептид локализован в дермально-эпидермальном соединении (базальная мембрана).

доменов, присутствующих в молекуле, а также на основании архитектоники их сборки в тканях (табл. 63-2). Классификация и обзор основных типов коллагена, участвующих в физиологических и патологических процессах в коже, изложены в следующих параграфах. Некоторые типы коллагена подробно не обсуждаются, поскольку не присутствуют в коже в значительных количествах или не влияют на физиологические свойства дермы, или же из-за отсутствия соответствующей информации.

Первый класс включает **коллагены, образующие фибриллы**, а именно типы I, II, III, V, XI, XXIV и XXVII. Кроме коллагенов II, XXIV и XXVII, которые в коже не обнаружены, все остальные образующие фибриллы коллагены экспрессированы в дерме. Коллагены этого типа состоят из одного коллагенового домена длиной 300 нм с очень короткими, не имеющими трехспиральной конфигурации удлинениями (рис. 63-4) и собираются в сравнительно крупные фибриллы.[11,12,17]

Коллаген типа I, самая распространенная и наиболее подробно описанная форма коллагена, находится преимущественно в костях и сухожилиях и составляет примерно 80% общего коллагена дермы взрослого человека. Она образована двумя идентичными α-цепями, обозначенными α1 (I), и третьей цепью, названной α2 (I), которая четко отличается по составу аминокислот. Таким образом, состав цепей коллагена типа I обозначается как $[\alpha1\ (I)]_2\alpha2\ (I)$.

Коллаген типа III составляет примерно 10% общего коллагена в дерме взрослого человека.[18] Коллаген типа III состоит из трех идентичных α-цепей, α1 (III), которые отличаются от цепей коллагена типа I сравнительно высоким содержанием гидроксипролина и глицина, также наличием цистеинового остатка. Коллагены типов I и III образуют сравнительно широкие внеклеточные волокна, которые отвечают, главным образом, за силу растяжения дермы человека. Мутации в генах коллагена типов I и II могут привести к аномалиям в соединительной ткани кожи и суставов, а также в других тканях, что наблюдается при различных формах синдрома Элерса–Данлоса и хрупкости костей при несовершенном остеогенезе.[13–15]

Коллаген типа V образует подсемейство сходных и взаимосвязанных коллагенов, образованных путем различной сборки трех разных типов α-цепей: α1 (V), α2 (V) и α3 (V). В коже преобладает форма $[\alpha1\ (V)]_2\alpha2\ (V)$, которая составляет менее 5% общего коллагена дермы. В дерме коллаген типа V связан с основными коллагеновыми волокнами, состоящими из коллагенов типа I и III, при этом считается, что коллаген типа V регулирует диаметр волокон в ходе фибриллогенеза. Важность коллагена типа V была показана при обнаружении мутаций в генах коллагена типа V у пациентов с классическими аутосомно-доминантными формами (типы I и II) синдрома Элерса–Данлоса.[19] Интересно отметить, что клинически схожий классический тип синдрома Элерса–Данлоса может вызываться отсутствием экспрессии тенасцина-X, что приводит к аутосомно-рецессивной форме заболевания.[20] Тенасцин-X ассоциируется с фибриллогенезом коллагенов и его отсутствием может объясняться наличие дефектных коллагеновых волокон, похожих на волокна, обнаруживаемые у пациентов с мутациями в генах коллагена типа V.

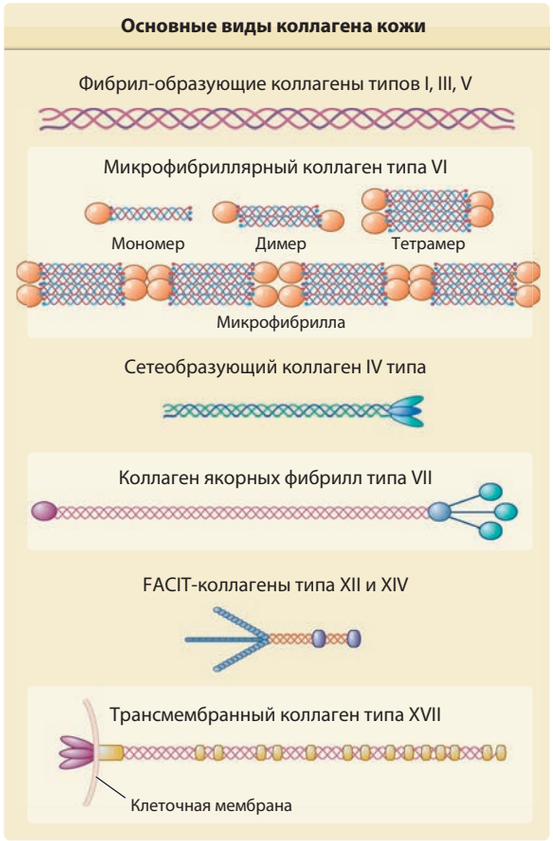


Рисунок 63-4 Основные виды коллагена кожи. Молекулы коллагена сгруппированы в несколько семейств согласно различным признакам, включая длину и число коллагеновых и неколлагеновых доменов, а также супрамолекулярных модулей. Коллагены I, III, V типов имеют характерную линейную структуру и образуют основную часть коллагеновых фибрил дермы. Моллекулы коллагенов VI типа в дерме собраны в соответствии с уникальным микрофибриллярным паттерном из тонких и длинных агрегатов. Также в экстрацеллюларном матриксе дермы представлены два типа FACIT-коллагенов (ассоциированные с фибриллами коллагены с прерываемыми тройными спиралями), коллаганы XII и XIV типов, ассоциированные с крупными коллагеновыми фибриллами из коллагенов типа I, III и V. Коллаген типа IV присутствует во всех базальных мембранах, где из него образуется крупная гексагональная сеть. Еще два типа коллагена, VII и XVII типы, являются специфическими для дермально-эпидермального соединения, где коллаген VII типа входит в состав якорных фибрилл, тогда как эктодомен трансмембранного коллагена XVII типа входит в состав якорных фибрилл, фиксирующих базальные кератиноциты эпидермиса к подлежащей базальной мембране.

Еще один класс включает **сетеобразующие коллагены** типов IV, VIII и X, которые, однако, имеют очень разную структуру (рис. 63-4). **Коллаген типа IV** является типичным компонентом базальных мембран, где он образует скорее решетку, а не волокна, характерные для дермальных коллагенов. Имеется шесть различных α (IV)-цепей, от α1 (IV) до α6 (IV), которые участвуют в сборке гетеротримеров. В коже человека цепи

α1 (IV) — α4 (IV) присутствуют в базальной мембране у дермо-эпидермального соединения, при этом преобладает гетеротример $[\alpha1\ (IV)]_2\alpha2\ (IV)$.[17,21] Цепи коллагена типа IV содержат несовершенные триплеты Gly-X-Y, и это свойство придает гибкость тройному спиральному домену этой молекулы. Неколлагеновый глобулярный домен в амино-терминальном участке молекулы способствует образованию димера, а короткий сегмент в карбоксильном терминальном участке молекулы обеспечивает сборку тетрамера, и все это вместе приводит к сборке сети коллагена IV, характерно напоминающей проволочную сетку «изгороди для цыплят».[17] Хотя кожные заболевания в связи с генетическими мутациями в коллагене IV типа не описаны, мутации в гене *COL4A1* идентифицированы в семье с аутосомно-доминантной порэнцефалией и младенческим гемипарезом,[22] а мутации в гене *COL4A5* приводят к синдрому Олпорта,[23] сцепленной с Х-хромосомой болезни почек. Кроме того, аутоантитела, распознающие α3 (IV)-цепь коллагена лежат в основе синдрома Гудпасчера,[23] а аутоантитела, нацеленные на цепь коллагена α5 (IV), ассоциируются с новым аутоиммунным заболеванием, для которого характерны образование субэпидермальных пузырей и почечная недостаточность.[24]

Следующие два коллагена, **коллаген типа VI и коллаген типа VII**, являются уникальными, каждый из них имеет характерную молекулярную структуру и тип супрамолекулярной сборки. Коллаген типа VI образует в дерме особые микрофибриллы, а коллаген типа VII формирует якорные фибриллы в дермо-эпидермальном соединении. Образующий микрофибриллы коллаген типа VI представлен в сравнительном изобилии в различных тканях, в том числе в коже. У человека были идентифицированы пять характерных α-цепей: α1 (VI), α2 (VI), α3 (VI), α5 (VI) и α6 (VI) 11 (табл. 63-2). Цепи α1 (VI), α2 (VI) и α3 (VI) собраны в тройной спиральный домен длиной примерно 100 нм, с глобулярными доменами на обоих концах (рис. 63-4). При супрамолекулярной сборке происходит образование антипараллельных димеров, а затем тетрамеров, которые, в свою очередь, организуются в ряды, что приводит к образованию сравнительно тонких микрофибрилл независимо от широких коллагеновых волокон.[25,26] Микрофибриллы коллагена типа VI могут выполнять якорную функцию, стабилизируя сборку широких коллагеновых волокон, а также базальные мембраны. Исследования показали, что мутации в каждом из трех генов коллагена VI могут приводить к различным формам врожденной мышечной дистрофии с многочисленными суставными контрактурами, слабостью дистальных суставов и характерным поражением кожи.[27]

Коллаген типа VII является основным, если не единственным, компонентом якорных фибрилл дермо-эпидермальной зоны базальной мембраны. Первоначально он обозначался как длинноцепочечный коллаген, поскольку имеет необычно длинный трехспиральный участок протяженностью примерно 450 нм.[28] Этот коллаген имеет только один тип α-цепей, α1 (VII), а к его трехспиральному коллагеновому домену примыкает крупный неспиральный (неколлагеновый) домен (NC-1) у аминовой терминальной группы и более короткий неспиральный домен у карбоксильной группы (NC-2). Молекулы коллагена типа VII простираются от нижней части плотной пластинки (lamina densa) к сосочковому слою дермы, при этом они образуют антипараллельные димеры, сцепленные своими карбоксильными концами. Крупные амино-терминальные неколлагеновые домены коллагена типа VII взаимодействуют с коллагенами типа IV и компонентами ламинина-332 дермо-эпидермальной базальной мембраны; предполагается, что большинство якорных фибрилл образуют U-образные петли, которые улавливают широкие дермальные коллагеновые волокна, состоящие из коллагенов типа I и III. Таким образом, изменения в экспрессии, структуре или молекулярных взаимодействиях коллагена типа VII с другими компонентами базальной мембраны могут привести к хрупкости кожи. Примером такой ситуации является дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) — группа механобуллезных заболеваний, для которых характерно образование пузырей на коже в результате незначительных травм (см. главу 62). Характерные мутации в гене коллагена VII (COL17A1) обнаружены у 500 семей с различными формами ДБЭ, и ни у одной из этих семей на данный момент не выявлены мутации в других генах, кроме кодирующих α1 (VII)-полипептид коллагена типа VII.[29–31] Кроме того, коллаген типа VII служит аутоантигеном при приобретенной форме буллезного эпидермолиза — аутоиммунного заболевания с наличием циркулирующих антител к антигену коллагена типа VII (см. главу 60).

Еще одна группа ассоциированных с фибриллами коллагенов с перерывами в тройных спиралях, обозначаемая аббревиатурой FACIT (от англоязычного наименования *F*ibril-*A*ssociated *C*ollagens with *I*nterrupted *T*riple helices) включает коллагены типов IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII и XXVI.[11,32] Для некоторых из этих коллагенов была установлена связь с коллагеновыми волокнами и предложена концепция их роли в качестве важных молекулярных мостиков для организации и стабильности внеклеточных матриксов. Эти типы коллагенов образуют гомотримеры со сравнительно коротким тройным спиральным доменом и 2–4 неколлагеновыми доменами (рис. 63-4). В коже коллагены типов XII и XIV ассоциируются с крупными коллагеновыми фибриллами дермы.

Коллагены типа XV и XVIII являются коллагенами базальной мембраны. Их называют мультиплексинами, поскольку в их коллагеновой последовательности содержатся многочисленные неколлагеновые домены.[33] Интерес к этим коллагенам вызван тем фактом, что высвобождаемые в ходе протеолиза фрагменты наделены функциями, отличными от функций исходных интактных молекул.[33,34]

Коллагены типов XIII, XVII, XXIII и XXV являются трансмембранными белками.[35] Виды их супрамолекулярной сборки остаются неизвестными, и их присутствие в коже, за исключением коллагена типов XIII и XVII, не установлено.

Коллаген типа XVII (рис. 63-4) особенно важен для физиологии и патологии кожи. Он представляет собой трансмембранный белок, закрепленный в мембране базальных кератиноцитов посредством внутриклеточного домена и крупного внеклеточного домена, или эктодомена, который является компонентом базальной мембраны у дермо-эпидермального соединения. Методом

иммуноэлектронной микроскопии локализация коллагена типа XVII была определена в полудесмосомах базальных кератиноцитов и тонких якорных филаментах, идущих от полудесмосом через светлую пластинку в направлении плотной пластинки базальной мембраны.[36] Эктодомен коллагена типа XVII состоит из 15 коллагеновых доменов с характерными повторяющимися последовательностями Gly-X-Y, которые образуют тройную спираль. Эти коллагеновые домены разделены неколлагеновыми сегментами различных размеров, следовательно, коллаген типа XVII является белком, для которого характерно чередование коллагеновых и неколлагеновых сегментов.[37] Эктодомен совместно локализуется и взаимодействует с ламинином-332, также являющимся компонентом якорных филаментов[36,38] (см. также главу 53). Коллаген типа XVII был вначале идентифицирован как антиген буллезного пемфигоида с молекулярном весом 180 кДА (*BPAG2*), который распознавался циркулирующими аутоантителами в сыворотке пациентов с буллезным пемфигоидом или герпесом беременных.[39] Важность коллагена типа XVII подтверждается также тем, что мутации в соответствующем гене *(COL17A1)* лежат в основе нелетального варианта пограничного буллезного эпидермолиза — генерализованного атрофического доброкачественного буллезного эпидермолиза (см. главу 62). У таких пациентов отмечается длительное, в течение жизни, образование пузырей на коже, атрофическое рубцевание, алопеция и дистрофия ногтей.[37,40]

ОТ ГЕНОВ КОЛЛАГЕНА К СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ СБОРКЕ

Гены коллагенов, как и большинство эукариотных генов, представляют собой крупные мультиэкзонные гены, которые прерываются в нескольких точках некодирующими последовательностями ДНК, называемые *интронами*.[41] Для экспрессии весь ген транскрибируется в прекурсорную матричную РНК (мРНК) с высоким молекулярным весом, которая подвергается посттранскрипционным модификациям, в частности кэппингу, полиаденилляции и сплайсингу интронов, образуя линейную непрерывную кодирующую последовательность с нетранслированными боковыми участками 5′ и 3′. Зрелая мРНК транспортируется затем в цитоплазму и транслируется в соответствующий полипептид. Следовательно, генетическое кодирование белков эукариот намного объемнее, чем можно было предсказать, исходя из аминокислотной последовательности итогового белка.

За немногими исключениями, гены коллагенов широко разбросаны по геному человека (табл. 63-2). Знание точной хромосомной локализации генов, кодирующих коллагены кожи человека, позволило идентифицировать полиморфные маркеры в генах и во фланговых ДНК, что применяется для исследований генетического сцепления. Кроме того, стратегии выявления сложных мутаций на основе сканирования генов привели к идентификации большого количества мутаций в различных генах коллагенов с характерными фенотипическими корреляциями.

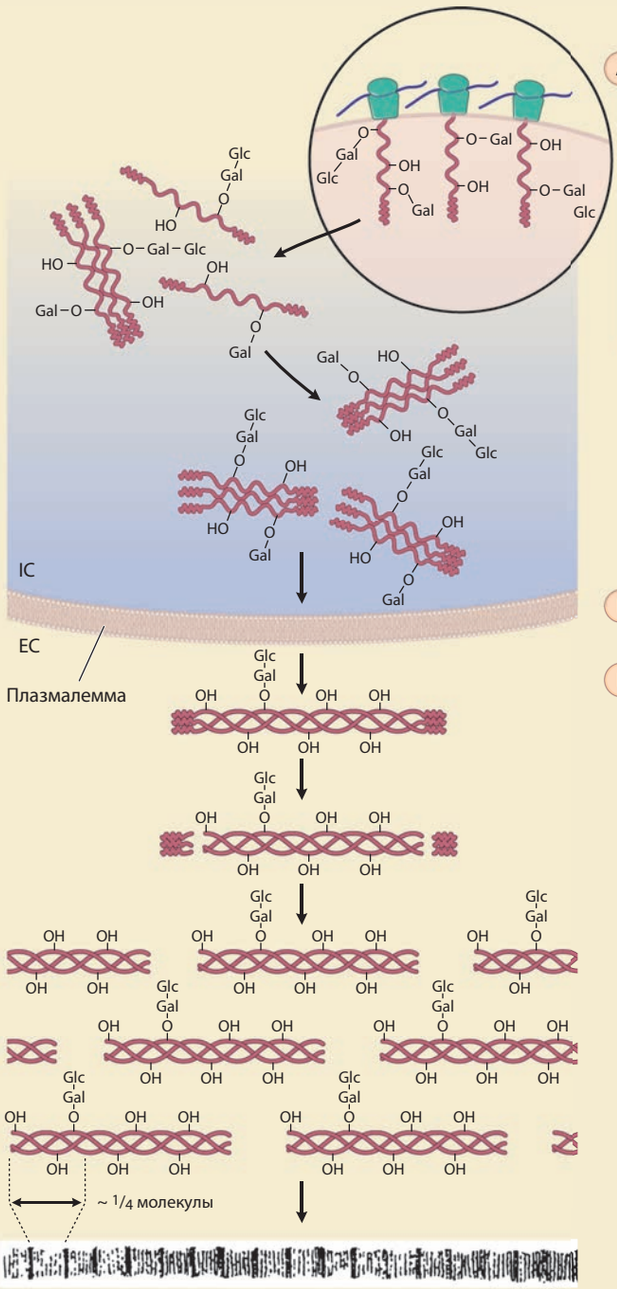
В физиологических условиях фибрилл-образующие молекулы коллагена спонтанно собираются в нерастворимые волокна. Это наблюдение представляло собой логическую задачу, поскольку трудно было визуально представить, как может молекула коллагена синтезироваться внутри клетки и затем секретироваться во внеклеточное пространство без досрочной сборки молекул в нерастворимые волокна. Решение было найдено, когда стало известно, что коллаген первоначально синтезируется в качестве крупной прекурсорной молекулы, проколлагена, растворимой в физиологических условиях.

Прекурсорные полипептиды проколлагена, так называемые *пре-про-α-цепи*, синтезируются на рибосомах шероховатой (гранулярной) эндоплазматической сети в фибробластах и родственных клетках (рис. 63-5). Являясь продуктом первоначальной трансляции, пре-про-α-цепь, включает аминотерминальную сигнальную (или лидерскую) последовательность, характерный признак многих секретируемых белков. Эта последовательность служит сигналом для прикрепления рибосом к мембранам шершавой эндоплазматической сети и векторного высвобождения образующихся пептидов в цистерны этой сети. В ходе трансмембранного транспорта полипептидов сигнальная последовательность ферментативно удаляется в процессе реакции, которая катализируется сигнальной пептидазой, а полипептидазы, обозначаемые как *про-α-цепи*, выделяются в люмен шершавой эндоплазматической цепи. У некоторых типов коллагена, в частности у коллагенов, образующих фибриллы, *про-α-цепи* крупнее, чем α-цепи коллагенов, поскольку они содержат дополнительные пептидные последовательности на обоих концах молекулы.

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ

После сборки аминокислот в пре-про-α-цепи на рибосомах, полипептиды подвергаются нескольким модификациям, прежде чем сформировавшиеся молекулы коллагена соберутся во внеклеточных волокнах (рис. 63-5). Большинство из этих реакций модификации катализируются специфическими ферментами, причем многие из модификаций характерны для биосинтеза коллагена (табл. 63-3). Реакции посттрасляционных модификаций коллагена включают: 1) синтез гидроксипролина путем гидроксилирования выбранных пролиновых остатков; 2) синтез гидроксилизина путем гидроксилирования выбранных лизиловых остатков; 3) прикрепление углеводородов, галактозы или глюкозилгалактозы к определенным гидроксилизиловым остаткам; 4) объединение цепей, образование дисульфидных связей и формирование тройной спирали; 5) протеолитческую конверсию проколлагена в коллаген и 6) образование волокон и перекрестных связей. Современные данные указывают на то, что реакции модификации с 1-й по 4-ю являются внутриклеточными, в то время как протеолитическая конверсия, образование волокон и перекрестной связи происходят, вероятно, во внеклеточном пространстве (рис. 63-5).

Биосинтез проколлагена и сборка молекул коллагена во внеклеточные волокна



А

Внутриклеточные этапы:

1. Трансляция пре-про-α-цепей на рибосомы шероховатой эндоплазматической цепи
2. Отщепление сигнальной последовательности
3. Гидроксилирование избранных пролиновых и лизиловых остатков
4. Гликозилирование некоторых гидроксилизиловых остатков
5. Образование межцепочечных дисульфидных связей
6. Образование тройной спирали

Б

Секреция проколлагена

В

Внеклеточные модификации:

1. Расщепление дополнительных концевых участков особыми протеазами
2. Образование фибрилл
3. Перекрестная связь коллагеновых волокон путем дезаминирования гидроксилизиновых и лизиновых остатков с производством альдегидов, после чего следует образование перекрестной связи путем реакции либо (а) 2 альдегидов или (б) 1 альдегида и 1 ε–аминовой группы на соседних молекулах

Рисунок 63-5 Биосинтез проколлагена и сборка молекул коллагена во внеклеточные волокна. EC = внеклеточный; Gls-Gal = глюкозилгалактоза, присоединенная к гидроксилизиловому остатку; IC = внутриклеточный; mRHA = матричная РНК; -OH = гидроксильная группа гидроксипролина или гидроксилизина; REP = шероховатая (гранулярная) эндоплазматическая сеть.

СИНТЕЗ ГИДРОКСИПРОЛИНА. ГИДРОКСИЛИЗИНА И ПРИСОЕДИНЕНИЕ УГЛЕВОДОВ

Характерным признаком коллагенов является наличие гидроксипролиновых и гидроксилизиновых остатков.[9] Свободные гидроксипролины и гидроксилизины не входят в формирующиеся пептидные цепи, а появляются в результате гидроксилирования пролиловых и лизиловых остатков (рис. 63-6). Реакции гидроксилирования катализируются ферментами, относящимися к семействам пролиловых и лизиловых гидроксилаз.[9,41–45] Для этих ферментов требуется молекулярный кислород, двухвалентное железо, α-кетоглютарат и восстановитель, например аскорбат, в качестве косубстратов и кофакторов для реакций (рис. 63-6 и табл. 63-3). Гидроксилирование начинается, пока про-α-цепи растут на рибосомах, и завершается вскоре после высвобождения из рибосом полипептидных цепей полной длины (рис. 63-7). Гидроксипролин находится в коллагенах в форме двух изомеров: *транс*-3-гидрокси-l-пролина и *транс*-4-гидрокси-l-пролина (самый распространенный изомер). Критическое количество *транс*-4-гидрокси-l-пролина является предпосылкой для укладки α-цепей в тройную спираль, конфигурацию, необходимую для выделения молекул проколлагена из клеток.

Поскольку образование тройной спирали происходит в цистернах шероховатой (гранулярной) эндоплазматической цепи, синтез гидроксипролина должен быть завершен до того, как молекулы проколлагена покинут этот клеточный компартмент. Следовательно, в отсутствие гидроксипролина, важная трехспиральная структура коллагена в физиологических условиях не смогла бы образоваться, и функциональные коллагеновые волокна во внеклеточном пространстве не появились бы.

Для активности пролилгидроксилазы требуется редуцирующий агент, такой как аскорбат. Поэтому дефицит аскорбиновой кислоты приводит к уменьшению образования коллагеновых волокон. Этим объясняются некоторые клинические проявления при цинге, в частности, плохое заживление ран и пониженная эластичность соединительных тканей.[46] Аналогичная ситуация может возникать и при гипоксии тканей, поскольку присутствие молекулярного кислорода является специфическим условием формирования гидроксильных групп в гидроксипролине. Исследования в моделях на животных показывают, что заживление ран в гипобарических условиях происходит плохо, поскольку в таких ситуациях низкий уровень кислорода может приводить к ограничению синтеза гидроксипролина.[47] Этим фактом можно также объяснить тенденцию к ухудшению заживления ран и язв в периферических тканях, которые лишены достаточного количества кислорода вследствие ухудшения кровоснабжения. Возможно это связано также с недавней оценкой пролиловых гидроксилаз как истинных кислородных сенсоров. Вдобавок к пролил-4-гидроксилазе, играющей решающую роль в гидроксилировании пролиловых остатков, на формирующихся полипептидных цепях коллагена имеются дополнительные изоформы пролил-4-гидроксилазы, ответственные за гидроксилирование двух пролиновых остатков, которые маркируют α-субъединицу индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора (главного регулятора индуцируемых гипоксией генов) для деградации протеасом.[44,48,49]

Гидроксилирование лизила имеет решающее значение, поскольку гидролизиловые остатки служат либо как место прикрепления для галактозиловых и глюкогалактозиловых остатков в процессе внутриклеточного синтеза проколлагена, либо для образования перекрестных связей, стабилизирующих коллагеновый матрикс во внеклеточном пространстве.[9,45,50]

Внутриклеточная модификация групп лизила является последовательным процессом и включает гидроксилирование лизила, вслед за которым происходит прикрепление галактозильного остатка к гидроксильной группе гидроксилизина с помощью *O*-гликозидной связи, а затем остаток глюкозы присоединяется к некоторым галактозильным остаткам (см. рис. 63-5 и 63-7).

Следовательно, синтез гидроксилизина является предпосылкой гликозилирования коллагенов (см. табл. 63-3). Имеются три изоформы лизилгидроксилазы, и одна из них, лизил-3-гидроксилаза обладает тройным действием как: (1) лизилгидроксилаза, (2) галактозилтранссфераза и (3) глюкозилтрансфераза.[45] В реакциях гликозилирования используются уридиндифосфатные сахара в качестве источника углеводов, а в качестве кофактора необходим Mn^{2+}. Дополнительно к гликозилированию гидроксилизиловых остатков в трехспиральном участке молекулы, неспиральные удлинения содержат сложные углеводы, состоящие главным образом из маннозы. Дефицита лизилгидроксилазы у пациентов со сколиозной формой (типом IV) синдрома Элерса–Данлоса, для которого характерны гиперэластичность кожи, нестабильность суставов, тяжелый кифосколиоз и подверженность некоторым глазным заболеваниям. Недавно было идентифицировано заболевание соединительной ткани у человека, вызванное мутациями гена лизилгидроксилазы-3. Это заболевание ассоциируется с аномалиями нескольких органов, в том числе кожи, а признаки его фенотипа совпадают с рядом известных коллагеновых патологий.[51]

ОБЪЕДИНЕНИЕ ЦЕПЕЙ, ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ И ОБРАЗОВАНИЕ ТРОЙНОЙ СПИРАЛИ

Решающим этапом во внутриклеточном биосинтезе проколлагена является объединение трех про-α-цепей и последующее укладывание коллагенового участка полипептидов в тройную спираль (рис. 63-7). Неколлагеновые дополнительные последовательности пептидов на индивидуальных α-цепях приобретают глобулярную конфигурацию вскоре после трансляции, и эта конфигурация содержит специфическую информацию, которая управляет процессом правильного объединения трех про-α-цепей. Этим механизмом можно объяснить объединение про-α1 и про-α2-цепей в соответствующем соотношении 2:1 во время синтеза проколлагена типа I. Этим же механизмом объясняется быстрое и эффективное объединение про-α-цепей и укладывание молекулы в тройную спираль. Связывание удлинений на карбоксильных концах полипептидных цепей облегчает

ТАБЛИЦА 63-3

Характеристика ферментов, участвующих в биосинтезе коллагена

Фермент[а]	Субстрат	Продукт	Кофакторы и косубстраты
Сигнальные пептиды	Формирующиеся пре-про-α-цепи	Про-α-цепи	Неизвестны
Пролил-4-гидроксилаза	Пролиловый остаток в последовательности X-Pro-Gly в про-α-цепях[б]	4-гидроксипролин	O_2, Fe^{2+}, α-кетоглютарат, аскорбиновая кислота
Пролил-3-гиброксилаза	Пролиловый остаток в последовательности Pro-Gly-Hyp в про-α-цепях[б]	3-гидроксипролин	O_2, Fe^{2+}, α-кетоглютарат, аскорбиновая кислота
Лизилгидроксилаза	Лизиловый остаток в Lys-Gly, Lys-Ser или Lys-Ala последовательностях в про-α-цепях[б]	Гидроксилизин	O_2, Fe^{2+}, α-кетоглютарат, аскорбиновая кислота
Коллагеновая галактозилтрансфераза	Гидроксилизин в про-α-цепях[б]	Gal-*O*-гидроксилизин	Mn^{2+}, UDP-галактоза
Коллагеновая глюкозилтрансфераза	Галактолизил-*O*-гидроксилизин в про-α-цепях[б]	Glc-Gal-*O*-гидроксилизин	Mn^{2+}, UDP-глюкоза
Дисульфидная изомераза белка[в]	Цистеиновые остатки в удлинениях про-α-цепей	S-S связи, стабилизирующие правильную конфигурацию белка	Тиолы
Проколлагеновая N-протеиназа (ADAMITS-2)	Проколлаген или p_n-коллаген	P_c-коллаген или коллаген[г]	Ca^{2+}
Проколлагеновая С-протеиназа	Проколлаген или p_c-коллаген	P_n-коллаген или коллаген[г]	Ca^{2+}
Лизиловые оксидазы	Лизиловый или гилроксилизиловый остаток в фибриллярном коллагене	Альдегидные производные лизина	Cu^{2+}, O_2

ADAMITS = дизинтегрин и металлопротеаза с мотивами тромбоспондина; Ala = аланин; Gal = галактоза; Glc = глюкозил; Gly = глицин; Hyp = гидроксипролин; Lys = лизин; p_c-коллаген = молекула коллагена со все еще прикрепленным С-концевым пептидом, в то время как N-концевой пептид уже удален; p_n-коллаген = Молекула коллагена со все еще прикрепленным N-концевым пептидом, в то время как С-концевой пептид отщеплен; Pro = пролин; Ser = серин; UDP = уридиндифосфат.

[а]Действие этих ферментов (за исключением сигнальной пептидазы) относительно специфичное для коллагена; полные последовательности синтеза проколлагена и распада коллагена включают дополнительные, менее специфичные ферменты, такие как ферменты транскрипции и трансляции.

[б]Эти реакции завершаются, когда pro-α-цепи образуют тройную спиральную конфигурацию.

[в]Не установлено, участвует ли ферментный катализ в образовании межцепочечных дисульфидов, как это происходит в некоторых других белках, или же синтез дисульфидов происходит спонтанно.

[г]Если в качестве субстрата используется интактный проколлаген, образуются частично модифицированные продукты; однако если субстратами служат частично расщепленные белки (p_n-коллаген, p_c-коллаген), то синтезируется коллаген.

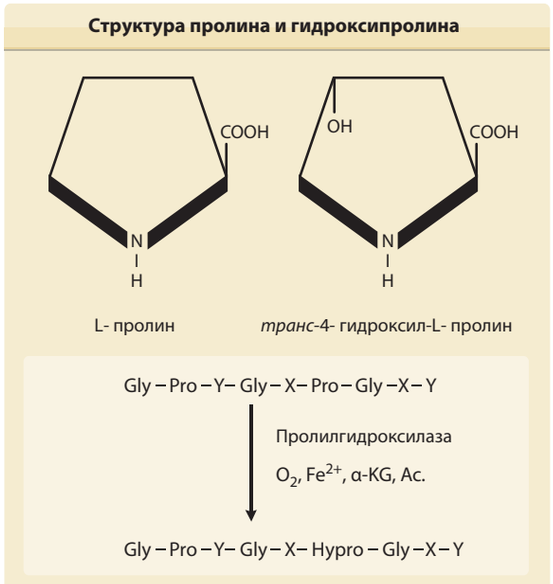


Рисунок 63-6 Структура пролина (Pro) и гидроксипролина (Hypro) и схематическое изображение ферментативного гидроксилирования пролиловых остатков в У-позиции в составе повторяющейся полипептидной последовательности Gly-X-Y коллагена. Ac = Аскорбиновая кислота; Gly = Глицин; α–KG = α-кетоглютарат (Uitto J, Prockop DJ: Inhibition of collagen accumulation by proline analogues: The mechanism of their action, *in Collagen metabolism in the Liver*, Popper H, Becker K. New York, Stratton Intercontinental, 1975, p. 139, с разрешения).