

**ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ TLR-2 И TLR-4 В ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ПАПУЛЕ  
У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ  
КАЛЬЦИПОТРИОЛА И БЕТАМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА**

**Охлопков В.А., Правдина О.В., Городилов Р.В., Зыкова Е.А.**

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Омск, Россия (644001, г. Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: [zyk.alena@mail.ru](mailto:zyk.alena@mail.ru)*

---

В статье приведены результаты собственных исследований относительно распределения и содержания в пораженной коже больных псориазом толл-подобных рецепторов (TLR2, TLR4). Установлено статистически значимое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4, что свидетельствует об их патогенетической значимости в развитии иммунного воспаления при данном заболевании. Использование комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата оказывает выраженный лечебный эффект у больных вульгарным псориазом, что проявляется быстрым регрессом элементов сыпи и сокращением сроков лечения. Высокая клиническая эффективность препарата обусловлена синергичным действием входящих в него составляющих, которые воздействуют на разные звенья патогенеза, что приводит к раннему наступлению клинической ремиссии. В финале проведенной терапии нами выявлено выраженное снижение количества TLR-позитивных кератиноцитов, что существенно снижает возможность активации механизмов приобретенного иммунитета, играющих ведущую роль в формировании псориатической папулы.

---

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, псориаз, врожденный иммунитет.

**CHARACTER EXPRESSION TOLL-LIKE RECEPTORS 2 AND 4 TYPES IN  
PSORIATIC PAPULE OF PATIENTS AGAINST CARRIED-OUT THERAPY BY  
COMBINATION CALCIPOTRIOL AND BETAMETHASONE DIPROPIONATE**

**Ochlopkov V.A., Pravdina O.V., Gorodilov R.V., Zykova E.A.**

*Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia (644001, Omsk, street Lenina, 12), e-mail: [zyk.alena@mail.ru](mailto:zyk.alena@mail.ru)*

---

In the study concerning morphology and pathogenesis of psoriasis expression of toll-like receptors TLR2, TLR4 in psoriatic and normal skin has been estimated. A statistically significant increase in expression of Toll-like receptors TLR2, TLR4, which can play an important role of the inflammatory process. Using a combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate has a pronounced therapeutic effect in patients with psoriasis vulgaris, which is manifested rapid regression of elements of the rash and reduce the time of treatment. Clinical efficacy of the drug is due to synergistic action of its constituent components, which act on different stages of pathogenesis, leading to the early onset of clinical remission. At the end of the therapy we revealed marked reduction of TLR-positive keratinocytes, which significantly reduces the possibility of activating the mechanisms of acquired immunity, which play a leading role in the formation of psoriatic papules.

---

Key words: toll-like receptors, psoriasis, congenital immunity.

**Введение**

Псориаз – хроническое заболевание кожи мультифакториальной природы, частота которого в различных регионах земного шара колеблется в широких пределах – от 0,1 до

3% от численности населения [1]. Основу формирования псориатической папулы составляет иммунное воспаление, поддерживаемое рециркулирующими Т-лимфоцитами. Их персистенция в дерме способствует, с одной стороны, неоангиогенезу преимущественно в сосочковом слое дермы, а с другой – вызывает нарушение процессов клеточного обновления в эпидермисе.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных исследователей способствовали значительному прогрессу в понимании патогенеза этого заболевания. Установлено, что при вульгарном псориазе, как при дерматозе с четкой наследственной предрасположенностью, имеет место дисбаланс в системе врожденного и приобретенного иммунитета. Именно с учетом этого считается оправданным назначение в лечении больных вульгарным псориазом препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием. Несмотря на широкий спектр иммунологических исследований эффективности различных форм терапии псориаза, в современной литературе недостаточно освещен вопрос о влиянии этих препаратов на структурные механизмы врожденного иммунитета, участвующие в формировании псориатической папулы.

В связи с этим представляется актуальным изучение характера экспрессии маркеров врожденного иммунитета, что позволит оценить местную эффективность проводимой традиционной терапии дерматоза и разработать тактику ведения пациентов с вульгарным псориазом. В современной литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию распределения TLR-рецепторов на фоне проводимой специфической терапии псориаза.

**Цель исследования:** на основании клинических и иммуноморфологических методов оценить эффективность применения комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата у больных вульгарным псориазом.

#### **Основное положение, выносимое на защиту**

Включение комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата в качестве препарата выбора к комплексной терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза повышает эффективность терапии (позволяет достичь быстрого регресса патологического процесса, характеризующегося уменьшением площади высыпаний и шелушения, разрешением элементов; снижает количество как TLR-2, так и TLR-4 кератиноцитов, подавляет активность рециркулирующих Т-лимфоцитов псориатической папулы, снижает интенсивность цитокинового каскада воспалительного инфильтрата, нормализует процессы клеточного обновления в эпидермисе).

#### **Материал и методы исследования**

Основную группу составили 30 больных, комплексная терапия которых включала: аевит по 1 капсуле 3 раза в день в течение 20 дней, цетиризин по 10 мг вечером в течение 7

дней, настойка пустырника по 30 капель к ночи в течение 20 дней, тиосульфат натрия 30% – 10,0 внутривенно в течение 10 дней, эссенциале 5,0 внутривенно в аутокрови в течение 10 дней, трентал 5,0 + физ. р-р 200,0 внутривенно капельно в течение 10 дней, аскорбиновая кислота 5% – 2,0 внутримышечно в течение 10 дней, наружно: раствор фулорцина, лосьон «Белосалик» (бетаметазона дипропионат + 3%-ная салициловая кислота) 1 раз в сутки в течение 20 дней, мазь «Дайвобет» 1 раз в сутки в течение 20 дней, криомассаж № 10, УФБ на волосистую часть головы № 10.

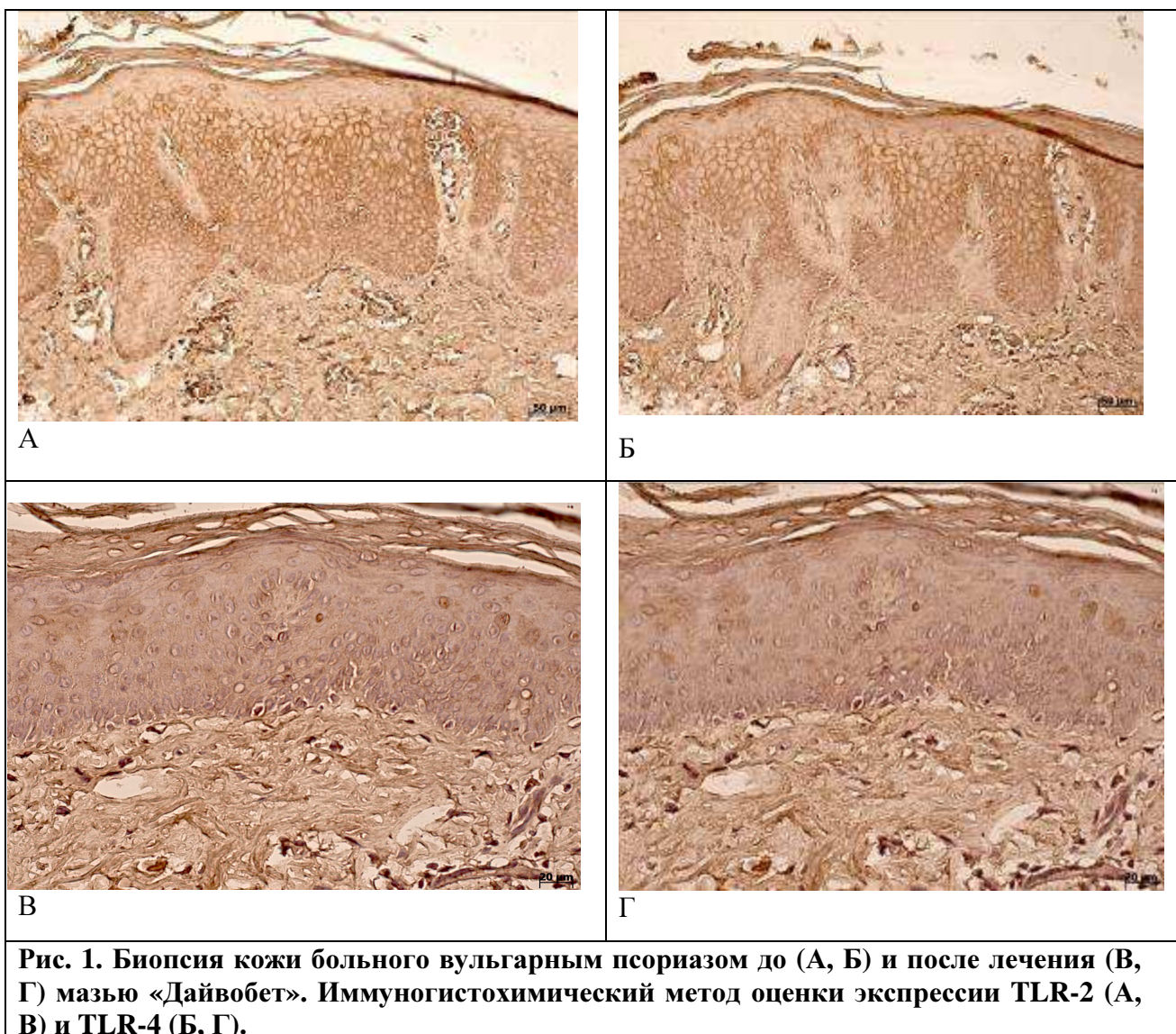
В группу сравнения вошли 30 пациентов, комплексное лечение которых было дополнено **PUVA-терапией** (по 4-дневной схеме, экспозиция трехкратно по 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 минут на курс).

Соответственно цели исследование было проведено в дизайне клинического открытого контролируемого рандомизированного. Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из очагов пораженной кожи 30 больных псориазом (мужчины), давших информированное согласие на участие в исследовании. Возраст пациентов варьировал от 18 до 55 лет, длительность заболевания – от 5 до 25 лет. В исследовании участвовали пациенты с прогрессирующей стадией псориаза (вульгарная форма). Критериями исключения из исследования были: наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов; осложненные формы псориаза; более 2 обострений в год; последнее лечение по поводу псориаза менее 6 месяцев назад; развитие побочных эффектов на получаемую терапию; нарушение режима лечения; осложненный аллергологический анамнез; прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания. Забор биоптатов кожи проводили под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина с использованием микротомы (punch-биопсия). Кусочки ткани фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина на фосфатном буфере (pH 7,2-7,4) на протяжении 12-24 ч. Проводку, заливку в парафин и приготовление парафиновых срезов проводили по общепринятой методике. Исследование количества и распределения толл-подобных рецепторов 2 и 4 классов проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к TLR2 и TLR4 производства фирмы Histofine Simple Stain Max Po (MULTI), производства Япония. Для завершения окрашивания проводили фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера. Полученные иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа. Оценка экспрессии толл-подобных рецепторов в эпидермисе осуществлялась путем подсчета количества позитивных клеток на 1000 кератиноцитов, вычисляя индекс экспрессии. Мы выявляли толл-подобные рецепторы 2 и 4 типа исключительно в эпидермисе в виде коричневого окрашивания цитоплазматической мембраны

кератиноцитов. Для оценки достоверности различия групп мы использовали непараметрический метод – критерий Манна–Уитни.

### **Результаты исследования**

**На момент обращения (первая исследовательская точка)** у пациентов у обеих групп патологический процесс имел распространенный характер. Локализация высыпаний наблюдалась в основном на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, на волосистой части головы, на крестце и боковых поверхностях туловища. У всех пациентов была диагностирована прогрессирующая стадия заболевания, которая характеризовалась наличием многочисленных плоских воспалительных лентикулярных и нумулярных папулезных элементов плотноватой консистенции, округлой формы, розово-красного цвета, с наклоном к периферическому росту и слиянию с образованием бляшек различных размеров и очертаний, наличием периферического венчика роста, центральным характером шелушения, при котором краевая зона папулы (бляшки) оставалась свободной от чешуек. Чешуйки сухие, рыхло расположенные, серебристо-белого цвета. Резко выражена изоморфная реакция Кебнера (появление свежих высыпаний в местах травматизации кожи). Четко определялись все симптомы классической псориатической триады: феномен стеаринового пятна, симптом терминальной пленки, феномен кровавой росы. У пациентов на момент начала лечения индекс PASI колебался в пределах от 13,8 до 14,7 единицы. При гистологическом исследовании псориатической папулы полиморфно-клеточный воспалительный инфильтрат локализовался как в пределах дермы, так и в эпидермисе. Популяция нейтрофильных лейкоцитов выявлялась преимущественно в субкорнеальном отделе эпидермиса в виде очаговых скоплений (микроабсцессы Мунро–Сабуро–Копытовского). В отдельных наблюдениях отмечался выраженный эпидермотропизм клеток воспалительного инфильтрата. Новообразованные сосуды сосочкового слоя дермы с признаками полнокровия были выстланы изнутри крупными эндотелиоцитами. В просвете мелких капилляров выявлялся феномен краевого стояния лимфоцитов и нейтрофилов. Акантоз носил регулярный характер и проявлялся выраженной пролиферацией эпидермальных гребней. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия TLR-2 и TLR-4 локализовалась исключительно в эпидермисе в виде коричневого окрашивания цитоплазматических мембран кератиноцитов. При этом прокрашивались преимущественно клетки базального и супрабазального слоев (рис. 1А, Б).



**Рис. 1. Биопсия кожи больного вульгарным псориазом до (А, Б) и после лечения (В, Г) мазью «Дайвобет». Иммуногистохимический метод оценки экспрессии TLR-2 (А, В) и TLR-4 (Б, Г).**

*К моменту окончания исследования (вторая исследовательская точка)* у пациентов основной группы после начала комплексного лечения клиническая картина соответствовала стационарной стадии патологического процесса у 10 пациентов и регрессирующей стадии у 20 пациентов. Пациенты, терапия которых была дополнена мазью «Дайвобет», отмечали прекращение появления свежих эффлоресценций, отсутствие периферического роста папул и бляшек, снижение яркости элементов на 4 день терапии. У пациентов отсутствовала изоморфная реакция Кебнера, были слабо выражены симптомы псориатической триады. Регресс элементов сыпи наблюдался на 10-й день терапии. После окончания терапии индекс PASI колебался в пределах от 4,5 до 4,8 единицы. При статистическом исследовании мы выявили достоверное снижение этого показателя. В биоптатах таких пациентов отчетливо снижалась степень выраженности акантоза, уменьшалось количество макрофагов и лимфоцитов, исчезала инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами. Выявлялось отсутствие воспалительного инфильтрата и

эпидермальной пролиферации. На 16-й день у пациентов группы сравнения после начала комплексного лечения клиническая картина соответствовала стационарной стадии патологического процесса у 25 пациентов и регрессирующей стадии у 5 пациентов. Пациенты, комплексное лечение которых было дополнено **PUVA-терапией** (по 4-дневной схеме, экспозиция трехкратно по 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 минут на курс) отмечали снижение яркости элементов, формирование по периферии бляшек и папул «псевдоатрофического» ободка Воронова на 8-й день терапии. Регрессирующая стадия наблюдалась на 15-й день проводимой терапии. При статистическом исследовании мы выявили достоверное снижение этого показателя (табл. 1).

**Таблица 1 – Изменение клинико-иммуногистохимических показателей у больных вульгарным псориазом на фоне проводимой терапии комбинацией кальципотриола и бетаметазона дипропионата**

Показатель	До лечения (первая исследовательская точка) Q25÷ME÷Q75	После лечения (вторая исследовательская точка) Q25÷ME÷Q75
PASI	13,8÷14,15÷14,7	4,5÷4,7÷4,8
TLR-2	738÷744÷845	437,75÷490÷545
TLR-4	741,25÷745÷752	439,75÷448÷533,75

В биоптатах кожи уменьшалась степень воспалительной инфильтрации, которая колебалась от слабо выраженной до скудной. Лимфоциты и макрофаги локализовались исключительно в периваскулярных пространствах сосочкового слоя дермы, где также резко уменьшалось количество сосудов. Отчетливо снижалась степень выраженности акантоза. Однако в эпидермальных тяжах сохранялась экспрессия TLR-2 (рис. 1B) и TLR-4 (рис. 1Г), которая также локализовалась в базальных и супрабазальных кератиноцитах,

#### **Обсуждение результатов**

В нашем исследовании отмечена высокая эффективность наружной терапии с использованием препарата «Дайвобет». Мазь «Дайвобет» представляет собой уникальную комбинацию кальципотриола и кортикостероида бетаметазона дипропионата, которая обеспечивает быстрый эффект при обострении вульгарного псориаза среднетяжелой степени. Кальципотриол – синтетический аналог активного метаболита витамина D3. Вызывает торможение пролиферации кератиноцитов и ускоряет их морфологическую дифференциацию. Бетаметазон – глюкокортикостероид (ГКС), оказывает местное противовоспалительное, противозудное, вазоконстрикторное и иммуносупрессивное действие. Эффективность комбинированного препарата кальципотриол/бетаметазона

дипропионат обусловлена синергичным действием его компонентов на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и на воспалительный процесс.

Таким образом, мазь «Дайвобет» оказывает существенное влияние на механизмы приобретенного иммунитета, участвующие в формировании псориатической папулы. Однако современное представление о вульгарном псориазе как о генодерматозе, предполагает участие в патогенезе реакций врожденного иммунитета, среди которых именно механизмы связывания антигена являются ведущими в инициации воспалительного псориатического процесса.

Известно, что система TLR играет ключевую роль во врожденном иммунитете. Литературные данные о локализации TLR в коже и их роль при развитии вульгарного псориаза крайне скудные и противоречивы. Например, E. Vegone и соавт. обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса у больных псориазом [6]. В то время как в исследованиях B. Baker в пораженной коже больных псориазом выявлена выраженная экспрессия TLR2 в верхних рядах шиповатого слоя эпидермиса. В других исследованиях отмечена повышенная экспрессия толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 на ядродержащих клетках эпидермиса, эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, а также макрофагах и гистиоцитах, располагающихся в воспалительном инфильтрате [7; 8]. Мы же в своем исследовании обнаружили экспрессию TLR-2 и TLR-4 (рис. 1) исключительно только на кератиноцитах. Как на гистиоцитах воспалительного инфильтрата, так и на нейтрофилах экспрессии TLR мы не выявили.

Работ, посвященных оценке показателей врожденного иммунитета на фоне лечебного патоморфоза сыпи при псориазе еще меньше. Например, в исследовании O.P. Катунинной (2011) показано статистически значимое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4 в коже больных вульгарным псориазом, что свидетельствует о существенной роли данных рецепторов в формировании воспалительного процесса в коже больных с вовлечением клеток адаптивного (лимфоцитарного) иммунитета.

Мы в своей работе выявили, что на фоне проводимой местной терапии с использованием комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата, достоверно снижается количество как TLR-2, так и TLR-4 кератиноцитов (табл. 1). Вполне вероятно, это не прямой эффект препарата. Благодаря локальной иммунодепрессии бетаметазон, входящий в состав препарата, подавляет активность рециркулирующих Т-лимфоцитов псориатической папулы. Таким образом, происходит снижение интенсивности цитокинового каскада воспалительного инфильтрата. Кроме того, воздействие кальципотриола приводит к нормализации процессов клеточного обновления в эпидермисе, что сопровождается подавлением темпов пролиферации кератиноцитов.

Возможно, что именно снижение объемной плотности эпидермиса обуславливает абсолютное снижение количества TLR в коже, обнаруженное в нашем исследовании. Тем не менее это уменьшение количества TLR может свидетельствовать о наступлении «иммунологической ремиссии» вульгарного псориаза, так как в таком случае существенно снижается риск активации приобретенного иммунитета, инициируемой связыванием и презентацией антигена.

### **Заключение**

Использование комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата оказывает выраженный лечебный эффект у больных вульгарным псориазом, что проявляется быстрым регрессом элементов сыпи и сокращением сроков лечения. Высокая клиническая эффективность препарата обусловлена синергичным действием входящих в него составляющих, которые воздействуют на разные звенья патогенеза, что приводит к раннему наступлению клинической ремиссии. В финале проведенной терапии нами выявлено выраженное снижение количества TLR-позитивных кератиноцитов, что существенно снижает возможность активации механизмов приобретенного иммунитета, играющих ведущую роль в формировании псориатической папулы.

### **Список литературы**

1. Катунина О.Р. Функции толл-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 18-23.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. // Иммунология образраспознающих рецепторов. – М., 2009. – С. 31-39.
3. Меджитов Р.А. Врожденный иммунитет // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 161-167.
4. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368-377.
5. Ярилин А.А. // Основы иммунологии. – М., 2005. – С. 581- 601.
6. Begone E.E. Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria // Dermatology. – 2004. – Vol. 21. – № 6. – P. 1522-1526.
7. Beutler B.A. Evolution of the TIR, tolls and TLRs: functional inferences from computational biology // Dermatology. – 2002. – Vol. 48. – № 32. – P. 1-21.
8. Hansson G.K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall // Derm. – 2005. – Vol. 78. – № 4. – P. 1085-1087.



Шифр специальностей: 14.01.10. – кожные и венерические болезни, 14.03.02. –  
патологическая анатомия