

На правах рукописи

ЧИКИН ВАДИМ ВИКТОРОВИЧ

**РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ПСОРИАЗА**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в отделе дерматологии, отделении клинической дерматологии и отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Кубанов Алексей Алексеевич**

Официальные оппоненты: **Кочергин Николай Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова

Бакулев Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кожных и венерических болезней

Хайрутдинов Владислав Ринатович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доцент кафедры кожных и венерических болезней

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в _____ на заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, корп. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и на сайте www.cnikvi.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Одними из наиболее распространенных заболеваний кожи, имеющих хроническое рецидивирующее течение, являются атопический дерматит и псориаз. Атопический дерматит – наследственный аллергический дерматоз с хроническим рецидивирующим течением, проявляющийся зудящей эритематозно-папулезной сыпью с явлениями лихенизации (Иванов О.Л., 2006). Зуд является одним из основных проявлений атопического дерматита и входит в число диагностических критериев заболевания. Считается, что в отсутствие зуда диагноз атопического дерматита сомнителен (Metz M. et al., 2013).

Атопический дерматит оказывает негативное влияние на физическое и психологическое состояние больных, в ряде случаев приводит к социальной дезадаптации больных (Самцов А.В. и др., 2012; Dalgard F. et al., 2007; Tessari G. et al., 2009). Наиболее мучительным для больных проявлением атопического дерматита считается зуд (Weisshaar E. et al. 2008).

Согласно современным представлениям, в развитии воспаления в коже и формировании зуда у больных хроническими воспалительными дерматозами принимают участие цитокины и другие медиаторы воспаления, в том числе нейропептиды и белки факторы роста (Маркушева Л.И. и др., 1997; Свирщевская Е.В. и др., 2004; Свирщевская Е.В. и др., 2005; Виноградов А.И., 1991; Петров Р.В., 1987; Peters E.M. et al., 2006). Нейропептиды – биологически активные вещества, имеющие в своей структуре от 2 до 50–60 аминокислотных остатков, образующиеся преимущественно в центральной или периферической нервной системе и регулирующие её функции. К нейропептидам относятся субстанция Р и пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), которые продуцируются в коже окончаниями чувствительных нервных с-волокон.

Субстанция Р индуцирует продукцию интерлейкинов-(ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, интерферона- γ тучными клетками, макрофагами, кератиноцитами и Т-лимфоцитами, способствует пролиферации Т-лимфоцитов и кератиноцитов (Shepherd A.J. et al., 2005; Lotti T. et al., 2014). Пептид, связанный с

геном кальцитонина, (CGRP) стимулирует пролиферацию кератиноцитов, способствует дегрануляции тучных клеток, миграции лейкоцитов и макрофагов в кожу, является хемоаттрактантом для лимфоцитов (Wallengren J., 1997; Ansel J.C. et al., 1997; Mikami N. et al., 2011). Эффект субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) проявляется развитием в коже воспаления с формированием эритемы и отека (Roggenkamp D. et al., 2013; Steinhoff M. et al., 2003). Эти нейропептиды принимают также участие в формировании зуда, развитие которого вызвано воздействием медиаторов зуда на окончания пруритоцептивных нервных волокон (Garibyan L. et al., 2013).

Чувствительность нервных окончаний к действию медиаторов зуда повышается при разрастании пруритоцептивных нервных волокон в коже (Ikoma A. et al., 2003). К патологическому разрастанию нервных волокон приводит преобладание продукции белков, стимулирующих рост нервов, – нейротрофина фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина над продукцией белка, тормозящего их рост, – фактора редукции нервов семафорина-3А (Tominaga M., Takamori K., 2013).

Имеются отдельные работы, посвященные изучению участия нейропептидов и белков факторов роста, влияющих на разрастание нервных волокон, в патогенезе атопического дерматита. В коже больных атопическим дерматитом обнаруживалось повышение продукции субстанции P, пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), фактора роста нервов (Jarvikallio A. et al., 2003; Dou Y.C. et al., 2006). Установлено снижение экспрессии семафорина-3А в коже больных атопическим дерматитом (Tominaga M. et al., 2008). Экспрессия эпидермального фактора роста амфирегулина при атопическом дерматите была изучена в экспериментальных моделях (Tominaga M. et al., 2007). Результаты исследований нервов кожи указывают на усиленную иннервацию дермы и эпидермиса у больных атопическим дерматитом (Tominaga M. et al., 2009; Hodeib A. et al., 2010).

В экспериментах с использованием мышей обнаружена способность узкополосного средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны

311 нм уменьшать рост нервных волокон (Kamo A. et al., 2011). Предполагается, что воздействием на пруритоцептивные нервные волокна кожи обусловлен противозудный эффект фототерапии (Wallengren J., Sundler F., 2004). Уменьшение интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом после курса фототерапии сопровождалось снижением числа нервных волокон в коже (Wallengren J, Sundler F., 2004; Tominaga M. et al., 2009).

Псориаз – это эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, которое характеризуется ускоренной пролиферацией кератиноцитов, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах (Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.В., 1999). В незначительном числе случаев высыпания у больных псориазом могут сопровождаться зудом. Предполагается, что развитие зуда при псориазе связано с действием нейропептидов субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) (Szepietowski J.C., Reich A., 2016). В то же время данные о содержании нейропептидов в коже больных псориазом противоречивы. Некоторые авторы обнаруживали в пораженной коже больных псориазом повышенное содержание субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) (Chan J. et al., 1997; Fantini F. et al., 1995). Однако в других исследованиях либо не выявляли различий содержания субстанции P в коже больных псориазом и у здоровых лиц, либо содержание субстанции P в коже больных псориазом было понижено (Anand A. et al., 1991; Chang S.E. et al., 2007; Glinski W. et al., 1991; El-Nour H. et al., 2009). В эпидермисе больных псориазом выявлен повышенный уровень продукции фактора роста нервов и пониженный уровень – семафорина-3А (Pincelli C., 2000; Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., 2004; Kou K. et al., 2012). Экспрессия эпидермального фактора роста амфирегулина при псориазе изучалась только в экспериментальных моделях (Bhagavathula N. et al., 2005).

К настоящему времени исследований с использованием комплексного подхода к изучению роли нейропептидов и факторов роста, принимающих участие в формировании воспаления и зуда, в патогенезе атопического дерматита

и псориаза не проводилось. В этой связи представляется актуальным изучение роли нейропептидов – субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3А в развитии воспаления и зуда у больных atopическим дерматитом и псориазом. Учитывая возможность терапевтического воздействия на уровень продукции нейропептидов и факторов роста в коже и определяемую ими выраженность иннервации кожи, данные об участии нейропептидов и факторов роста в развитии воспаления и зуда позволят разработать подходы к выбору терапии больных atopическим дерматитом с учетом тяжести заболевания и интенсивности зуда.

Цель исследования: изучить роль нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда у больных atopическим дерматитом и псориазом и разработать подходы к выбору терапии с учетом клинических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить степень тяжести клинических проявлений у больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом с помощью клинических индексов оценки тяжести заболевания.
2. Определить концентрацию нейропептидов – субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и белков – амфирегулина, фактора роста нервов и семафорина-3А в сыворотке крови больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом методом ИФА.
3. Определить экспрессию нейропептидов – субстанции Р и ее рецептора Tas1R, пептида, связанного с геном кальцитонина, CGRP и его рецептора CGRP-R, белков – фактора роста нервов и его рецептора TrkA, амфирегулина, семафорина-3А в эпидермисе больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*.

4. Изучить у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом выраженность иннервации эпидермиса с помощью выявления экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5 иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммуофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*.
5. Изучить корреляционную связь между степенью выраженности клинических проявлений, интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом и уровнем продукции в крови и экспрессии в эпидермисе нейропептидов субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А.
6. Оценить влияние узкополосной средневолновой ультрафиолетовой фототерапии с длиной волны 311 нм, проводимой больным атопическим дерматитом, и ПУВА-терапии больных обыкновенным псориазом на степень тяжести клинических проявлений заболевания, интенсивность зуда, содержание нейропептидов (субстанции P, пептида, связанного с геном кальцитонина), белков – фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в крови и эпидермисе больных атопическим дерматитом и псориазом и обосновать выбор методов терапии больных атопическим дерматитом с учетом клинических особенностей заболевания.

Научная новизна

Впервые у больных атопическим дерматитом изучена связь между уровнем содержания фактора редукции нервов в крови, степенью тяжести заболевания и интенсивностью зуда.

Впервые изучена связь между экспрессией нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, степенью тяжести этих дерматозов и интенсивностью зуда у больных.

Установлено, что в патогенезе атопического дерматита и обыкновенного псориаза принимают участие факторы роста, участвующие в регуляции выраженности иннервации кожи. Выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и пониженный уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом. Обнаружено, что степень тяжести заболевания и интенсивность зуда у больных атопическим дерматитом ассоциируются с уровнем экспрессии фактора роста нервов, фактора редукции нервов семафорина-3А, выраженностью иннервации эпидермиса. Обнаружено, что у больных обыкновенным псориазом повышен уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе. Выявлена связь степени тяжести псориаза и интенсивность зуда у больных с уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина, а также с выраженностью иннервации эпидермиса.

Практическая значимость

Разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом интенсивности зуда, согласно которым больным атопическим дерматитом с выраженным зудом рекомендуется назначение узкополосной (311 нм) фототерапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарушения экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в эпидермисе приводят к прорастанию нервных волокон в эпидермис, повышенная выраженность иннервации которого приводит к увеличению интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

2. Уменьшению степени тяжести поражения кожи и снижению интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом способствует терапия, приводящая к нормализации уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, а также уменьшению выраженности иннервации эпидермиса.

3. Уменьшению степени тяжести поражения кожи и снижению интенсивности зуда у больных обыкновенным псориазом способствует терапия, нацеленная на нормализацию уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, а также на уменьшение выраженности иннервации эпидермиса.

Внедрение результатов диссертации в практику

Разработанные подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся интенсивным зудом, внедрены в практическую деятельность ГАУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер» и ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Результаты исследования внедрены в программу обучения студентов и ординаторов, обучающихся по специальности «дерматовенерология», на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на XIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Казань, 17–20 сентября 2013 г.), XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 24–27 июня 2014 г.), XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 23–25 июня 2015 г.), 13-м весеннем симпозиуме Европейской Академии дерматовенерологии и венерологии (Афины, Греция, 19–22 мая 2016 г.), 25-ом Конгрессе Европейской Академии дерматовенерологии и венерологии (Вена, Австрия, 28 сентября–2 октября 2016 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 11 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Проведено обследование и лечение больных атопическим дерматитом методом узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм и больных обыкновенным псориазом методом ПУВА-терапии. Проанализированы и систематизированы результаты клинического обследования больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, результаты лабораторных исследований сыворотки крови методом ИФА и биоптатов кожи иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 393 источника, из которых 24 работы российских и 369 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнялась в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с 2012 г. по 2016 г. Под наблюдением находились 90 больных атопическим дерматитом и 90 больных обыкновенным псориазом, получавших лечение в условиях круглосуточного стационара. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц (Рисунок 1).

Среди 90 больных атопическим дерматитом было 46 женщин и 44 мужчины в возрасте от 18 до 43 лет. Длительность заболевания у больных атопическим дерматитом составляла от 2 до 40 лет, количество обострений болезни – от 2 до 5 в год. Аллергологический анамнез был положительным у 66 (73,3%) больных атопическим дерматитом.

Степень тяжести заболевания у больных атопическим дерматитом определяли с помощью индекса SCORAD. Для расчета индекса SCORAD у больных определяли площадь поражения кожного покрова, выраженность кожного процесса и субъективных симптомов (нарушение сна и выраженность зуда). Площадь поражения кожного покрова оценивали в баллах, используя правило «ладони». Для определения выраженности кожного процесса оценивали 6 клинических симптомов заболевания: эритему, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, эксфолиации, лихенификацию, сухость кожи. Каждый из признаков оценивали на участке кожи, где он наиболее выражен, по 4-х балльной шкале: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом выражен умеренно, 3 – симптом резко выражен. Оценку сухости кожи проводили на участках непораженной кожи.

Оценка интенсивности зуда и выраженности нарушения сна за последние трое суток проводилась больными самостоятельно с использованием для каждого признака визуальной аналоговой шкалы от 0 до 10, в которой ноль баллов соответствовал отсутствию признака. Слабый зуд соответствовал 1–3 баллам, умеренный – 4–7 баллам, выраженный – 8–10 баллам.



Рисунок 1 – Схема исследования.

Расчет индекса проводили по формуле $SCORAD = A/5 + 7 \times B/2 + C$, где:

А – площадь пораженной кожи, в %; В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек/образование папул, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация, сухость); С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Степень тяжести atopического дерматита расценивали как легкую, если SCORAD был менее 20, как среднюю, если индекс SCORAD составлял от 20 до

40, и как тяжелую, если индекс SCORAD был выше 40. Для определения интенсивности зуда у больных использовали визуальную аналоговую шкалу.

В зависимости от назначавшегося лечения больные атопическим дерматитом были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, половому составу, длительности и тяжести заболевания и интенсивности зуда. Первую группу составили 45 больных (24 женщины и 21 мужчин в возрасте от 18 до 43 лет), которым назначали узкополосную (311 нм) фототерапию. Курс узкополосной (311 нм) фототерапии проводили с использованием ультрафиолетовой кабины Waldmann UV 7001K «Herbert Waldmann GmbH & Co.KG» (Германия), укомплектованной лампами TL-01, излучающими в диапазоне 310–315 нм с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм. Начальные дозы облучения варьировали от 0,05 до 0,15 Дж/см². Процедуры проводили с режимом 4 раза в неделю. Каждую или каждую вторую процедуру разовую дозу увеличивали на 0,05–0,1 Дж/см². Во вторую группу были включены 45 больных (22 женщины и 23 мужчины в возрасте от 18 до 41 лет), которым проводили наружную терапию 0,1% мазью такролимуса. Мазь наносили на очаги поражения кожи 2 раза в сутки. Длительность курса терапии составила 4 недели.

У 45 больных атопическим дерматитом до начала терапии и через 4 недели лечения определяли содержание в крови нейропептидов и факторов роста методом ИФА, выявляли экспрессию в коже нейропептидов, их рецепторов, белков факторов роста и маркера нервных волокон иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Уровень экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом определяли количественно методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo* и использованием базового комплекта программы Olympus Fluoview Ver. 1.7b.

Для оценки выраженности иннервации кожи выявляли экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5 иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Для оценки количественных параметров иннервации кожи экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5 выявляли

методом непрямой иммунофлюоресценции. Рассчитывали количество, среднюю длину и среднюю интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, на границе эпидермиса и дермы, а также в дерме больных atopическим дерматитом с использованием базового комплекта программы Olympus Fluoview Ver. 1.7b.

После проведенной в течение 4 недель терапии 30 больных atopическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии и 15 больных atopическим дерматитом наружно 0,1% мазью такролимуса проводили анализ связи изменений уровня экспрессии белков факторов роста в эпидермисе, показателей выраженности иннервации эпидермиса и динамики степени тяжести atopического дерматита и интенсивности зуда у больных с различной эффективностью лечения. В связи с этим в зависимости от эффективности лечения и с учетом метода терапии больных atopическим дерматитом разделили на группы с выраженной и слабой эффективностью лечения. Эффективность лечения оценивали как выраженную, если значение индекса SCORAD после проведенной терапии уменьшалось на 75% и более (SCORAD \geq 75). Терапевтический эффект расценивали как слабый, если значение индекса SCORAD уменьшалось менее, чем на 75%.

Среди 90 больных обыкновенным псориазом было 29 женщин и 61 мужчин в возрасте от 21 до 68 лет. Длительность заболевания у больных обыкновенным псориазом составила от 3 до 44 лет, в среднем $16,4 \pm 11,3$ лет.

У больных обыкновенным псориазом для определения степени тяжести заболевания рассчитывали значение PASI (Psoriatic Area and Severity Index), основанное на оценке распространенности высыпаний и степени выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения в очагах поражения. Каждый из перечисленных признаков оценивали на участке кожи, где он наиболее выражен, по 4-х балльной шкале: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом выражен умеренно, 3 – симптом резко выражен.

Расчет PASI проводили по формуле:

$$PASI = 0,1 \times (\text{ЭГ} + \text{ИГ} + \text{ШГ}) \times \text{АГ} + 0,3 \times (\text{ЭТ} + \text{ИТ} + \text{ШТ}) \times \text{АТ} + 0,2 \times (\text{Эв/к} + \text{Ив/к} + \text{Шв/к}) \times \text{Ав/к} + 0,4 \times (\text{Эн/к} + \text{Ин/к} + \text{Шн/к}) \times \text{Ан/к}$$
, где:

Э – эритема, И – инфильтрация, Ш – шелушение, выраженные в числовых значениях от 0 до 4 (0 – отсутствие проявлений, 1 – незначительные проявления, 2 – умеренные проявления, 3 – выраженные проявления, 4 – очень выраженные проявления); А – числовой показатель площади поражения определенной области кожного покрова (голова, туловище, верхние и нижние конечности) в числовых значениях от 0 до 6 (0 – отсутствие поражений, 1 – от 1 до 9%; 2 – от 10 до 29%; 3 – от 30 до 49%; 4 – от 50 до 69%; 5 – от 70 до 89%; 6 – от 90 до 100%); г – голова, т – туловище, в/к – верхние конечности, н/к – нижние конечности.

Степень тяжести обыкновенного псориаза оценивали как легкую, если индекс PASI был меньше 10, как среднюю, если PASI составлял от 10 до 20, как тяжелую, если PASI превышал 20. Интенсивность зуда оценивалась больными самостоятельно с помощью визуальной аналоговой шкалы.

90 больным обыкновенным псориазом в течение 4 недель проводили курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора амми большой плоды фурукумарины в дозе 0,8 мг/кг массы тела за 2 часа до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом. В качестве источников ультрафиолетового излучения использовались ультрафиолетовые кабины Waldmann UV 7001К, укомплектованные лампами для ПУВА-терапии (F85/100W-PUVA) производства фирмы «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG» (Германия).

Начальная доза облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного составляла 0,25–1,0 Дж/см². Процедуры проводили 4 раза в неделю. Разовую дозу облучения увеличивали каждую или каждую вторую процедуру на 0,25–1,0 Дж/см².

У 45 больных обыкновенным псориазом определяли концентрацию в сыворотке крови субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А методом ИФА. У 30 больных обыкновенным псориазом выявляли экспрессию в коже субстанции Р и ее рецептора SP-R, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора (CGRP-R), фактора роста нервов и его рецептор TrkA, амфирегулина и семафорина-3А иммуногистохимическим методом и методом непрямой

иммунофлюоресценции. В эпидермисе 30 больных псориазом количественно определяли уровень экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А методом непрямой иммунофлюоресценции с применением конфокальной микроскопии *ex vivo*. Для оценки выраженности иннервации кожи у 30 больных псориазом выявляли экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5 иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции. Для определения количественных параметров иннервации кожи – количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон у больных псориазом выявляли экспрессию маркера нервных волокон белка PGP9.5 методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием базового комплекта программы Olympus Fluoview Ver. 1.7b.

Все исследования проводили дважды: перед началом терапии и через 4 недели лечения.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10. Для сравнения частоты встречаемости показателей в группах применяли критерий χ -квадрат. Для сравнения показателей в группах использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей, полученных при обследовании больных до и после лечения, применяли критерий Уилкоксона. Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Наличие корреляционных связей выявляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 90 больных atopическим дерматитом патологический кожный процесс был распространенным, симметричным. У 26 (28,9%) больных был диагностирован atopический дерматит средней тяжести, у 64 (71,1%) – тяжелый atopический дерматит. Величина индекса SCORAD у больных atopическим дерматитом варьировала от 28,4 до 82,7, составляла в среднем $49,8 \pm 12,2$ баллов. У всех больных atopическим дерматитом был зуд различной интенсивности. Интенсивность зуда составляла от 2 до 10 баллов, в среднем – $7,7 \pm 2,1$ баллов. У 6

(6,6%) больных интенсивность зуда была слабой, у 25 (27,8%) – умеренной, у 59 (65,6%) – выраженной (Таблица 1).

У всех наблюдаемых 90 больных обыкновенным псориазом высыпания были распространенными. У 25 (27,8%) больных высыпания на коже сопровождались поражением суставов. Изменения ногтей были отмечены у 28 (31,1%) больных обыкновенным псориазом. Псориаз средней тяжести диагностирован у 47 (52,2%) больных, тяжелый псориаз – у 43 (47,8%) больных. Индекс PASI составил от 10,2 до 57, в среднем $24,5 \pm 11,1$. Интенсивность зуда у больных обыкновенным псориазом составила от 0 до 9 баллов, в среднем $2,7 \pm 2,3$ баллов. Зуд отсутствовал у 15 (16,7%) больных, у 55 (61,1%) больных был слабый зуд, у 16 (17,8%) – умеренный зуд, у 4 (4,4%) человек – выраженный зуд.

Таблица 1 – Распределение больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом по интенсивности зуда, %

Интенсивность зуда	Больные атопическим дерматитом	Больные обыкновенным псориазом
Отсутствие зуда	0	16,7
Слабый зуд	6,6	61,1
Умеренный зуд	27,8	17,8
Выраженный зуд	65,6	4,4

В результате исследований сыворотки крови методом ИФА было выявлено, что у больных атопическим дерматитом концентрация семафорина-3А в сыворотке крови – $0,05 \pm 0,05$ нг/мл была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе – $0,11 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$). Концентрация субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина и фактора роста нервов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом не отличалась достоверно от концентрации этих веществ в сыворотке крови в контрольной группе, у больных обыкновенным псориазом достоверных отличий концентрации субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, фактора роста нервов и семафорина-3А в сыворотке крови от

контрольной группы выявлено не было.

В результате проведенных исследований установлено снижение концентрации фактора редукции нервов семафорина-3А в сыворотке крови больных atopическим дерматитом, а у больных псориазом не установлено изменений концентрации субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, фактора роста нервов и семафорина-3А в сыворотке крови.

У 45 больных atopическим дерматитом и 30 больных обыкновенным псориазом была определена экспрессия в эпидермисе нейропептидов (субстанции Р и ее рецептора – SP-R, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и его рецептора – CGRP-R), нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина и фактора редукции нервов семафорина-3А иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции.

Экспрессия амфирегулина в эпидермисе обнаружена у 38 (84,4%) больных atopическим дерматитом, что достоверно чаще, чем в контрольной группе, в которой она была выявлена у 8 (32,0%) человек ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимо сниженная частота экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных atopическим дерматитом, наблюдавшейся у 9 (20%) больных, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия семафорина-3А в эпидермисе была выявлена у 18 (72,0%) человек ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота экспрессии нейропептидов, их рецепторов и факторов роста в коже больных atopическим дерматитом и псориазом, %

Группа	SP	SP-R	CGRP	CGRP-R	ФРН	TrkA	Амфи-регулин	Сема-3А
Больные atopическим дерматитом (n=45)	17,8	26,7	15,6	11,1	100	24,4	84,4*	20,0*
Больные обыкновенным псориазом (n=30)	16,7	10,0	20,0	20,0	100	26,7	90,0*	56,7*
Контрольная группа (n=25)	0	0	0	0	80	0	32,0	72,0

Примечания: * – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$); SP – субстанция Р, SP-R – рецептор субстанции Р, CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина, CGRP-R – рецептор пептида, связанного с геном кальцитонина, ФРН – фактор роста нервов, TrkA – рецептор фактора роста нервов, сема-3А – семафорин-3А

При сравнении группы больных атопическим дерматитом и контрольной группы не было выявлено статистически значимых различий частоты экспрессии в коже фактора роста нервов и рецепторов к фактору роста нервов TrkA, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и рецептора к CGRP (CGRP-R), субстанции P и рецептора к субстанции P (SP-R).

При обследовании больных обыкновенным псориазом была выявлена повышенная частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, отмечавшейся у 27 (90,00%) пациентов, по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия она наблюдалась у 8 (32%) человек. Частота экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных обыкновенным псориазом, отмечавшейся у 17 (56,6%) человек, была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, в которой экспрессия семафорина-3А была обнаружена у 18 (72%) человек ($p < 0,05$). Не было обнаружено статистически значимых отличий частоты экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и его рецепторов TrkA, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и рецептора к CGRP (CGRP-R), субстанции P и рецептора к субстанции P (SP-R) у больных обыкновенным псориазом от контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных атопическим дерматитом повышена частота экспрессии в эпидермисе эпидермального фактора роста амфирегулина и снижена частота экспрессии фактора редукции нервов семафорина-3А. В эпидермисе больных обыкновенным псориазом была повышена частота экспрессии эпидермального фактора роста амфирегулина и снижена частота экспрессии фактора редукции нервов семафорина-3А.

Был определен количественно уровень экспрессии фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в эпидермисе больных атопическим дерматитом и псориазом. У больных атопическим дерматитом установлен более высокий уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе по сравнению с контрольной группой (на 41,1%, $p < 0,001$) и пониженный уровень семафорина-3А по сравнению с контрольной группой (на 34,5%, $p < 0,001$) (Таблица 3).

У больных обыкновенным псориазом был выявлен статистически значимо

повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе по сравнению с контрольной группой (на 43,3%, $p < 0,05$ и на 78,0%, $p < 0,05$ соответственно).

Таблица 3 – Уровень экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, усл. ед. ($M \pm \sigma$)

Группа	Фактор роста нервов	Амфирегулин	Семафорин-3А
Больные атопическим дерматитом (n=45)	685,0±162,0*	109,7±59,9	116,7±37,9*
Больные обыкновенным псориазом (n=30)	695,6±256,3*	195,6±93,1*	229,6±69,6
Контрольная группа (n=25)	485,5±109,2	109,9±78,1	178,3±75,3

Примечание:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают на то, что у больных атопическим дерматитом повышен уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и понижен уровень экспрессии семафорина-3А, у больных псориазом повышен уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина.

При определении экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже у всех обследованных 45 больных атопическим дерматитом были обнаружены нервные волокна в эпидермисе. При подсчете количества нервных волокон в коже больных атопическим дерматитом выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой количество нервных волокон в эпидермисе (в 6,6 раз, $p < 0,001$) (Таблица 4).

У больных атопическим дерматитом средняя длина нервных волокон в эпидермисе оказалась в 2,3 раза больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), средняя интенсивность свечения нервных волокон – в 1,9 раза больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При обследовании больных обыкновенным псориазом у всех 30 (100%) пациентов в эпидермисе была обнаружена экспрессия маркера нервных волокон

белка PGP9.5. При подсчете количества нервных волокон в коже больных обыкновенным псориазом обнаружено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание нервных волокон в эпидермисе – в 9,3 раза ($p < 0,001$). Средняя длина нервных волокон в эпидермисе больных обыкновенным псориазом оказалась в 3,1 раза больше, чем в контрольной группе ($p = 0,01$). В эпидермисе больных псориазом была также выявлена более высокая средняя интенсивность свечения нервных волокон по сравнению с контрольной группой (в 2,0 раза, $p = 0,01$).

Таблица 4 – Показатели иннервации кожи у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные атопическим дерматитом (n=45)	Больные обыкновенным псориазом (n=30)
Количество нервных волокон в эпидермисе	1,0±1,8	6,6±3,4*	9,3±1,1*
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	6,8±6,9	8,2±5,1	13,1±7,8*
Количество нервных волокон в дерме	13,6±12,1	17,8±8,4	13,1±4,4
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	9,1±14,3	20,8±8,2*	28,8±15,8*
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	20,9±14,8	23,3±7,0	30,8±15,4*
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	21,8±7,3	26,5±11,0	28,0±13,1
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548± 696	1063±313*	1081±172*
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146±515	1162±223	1176±142
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267±267	1237±164	1256±184

Примечание:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

В результате иммуногистохимических исследований и исследований методом непрямой иммунофлюоресценции в эпидермисе больных атопическим дерматитом была выявлена экспрессия маркера нервных волокон белка PGP9.5, свидетельствующая о присутствии нервных волокон в эпидермисе больных

атопическим дерматитом. У больных обыкновенным псориазом в эпидермисе также была обнаружена частота экспрессии белка PGP9.5, что указывает на присутствие нервных волокон в эпидермисе. Обнаруженное при количественном определении уровня экспрессии маркера нервных волокон белка PGP9.5 повышение количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом и псориазом подтверждает данные об увеличении выраженности иннервации эпидермиса у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом.

Корреляционный анализ выявил корреляционные связи между степенью тяжести атопического дерматита, а также между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом, и уровнем экспрессии в эпидермисе белков факторов роста, показателями иннервации эпидермиса нервными волокнами (Таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционные связи между степенью тяжести атопического дерматита, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии в эпидермисе факторов роста и показателями иннервации эпидермиса

	Уровень экспрессии в эпидермисе			Показатели иннервации нервными волокнами		
	Амфи-регулин	Семафорин-3А	Фактор роста нервов	количество	средняя длина	средняя интенсивность свечения
SCORAD	r=-0,130; p=0,396	r=-0,540; p=0,000*	r=0,697; p=0,000*	r=0,752; p=0,000*	r=0,605; p=0,000*	r=0,612; p=0,000*
Интенсивность зуда	r=-0,065; p=0,671	r=-0,522; p=0,000*	r=0,749; p=0,000*	r=0,691; p=0,000*	r=0,671; p=0,000*	r=0,665; p=0,000*
Амфирегулин	–	r=0,016; p=0,914	r=-0,070; p=0,646	r=-0,141; p=0,355	r=-0,019; p=0,903	r=0,100; p=0,513
Семафорин-3А	r=0,016; p=0,914	–	r=-0,595; p=0,000*	r=-0,594; p=0,000*	r=-0,510; p=0,000*	r=-0,487; p=0,001*
Фактор роста нервов	r=-0,070; p=0,646	r=-0,595; p=0,000*	–	r=0,713; p=0,000*	r=0,676; p=0,000*	r=0,623; p=0,000*

Примечания: SCORAD – степень тяжести атопического дерматита; r – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической значимости; * – уровень статистической значимости p<0,05

У больных обыкновенным псориазом обнаружена положительная корреляционная связь между степенью тяжести псориаза, а также интенсивностью зуда, и уровнем экспрессии в эпидермисе белков факторов роста, показателями иннервации эпидермиса нервными волокнами (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляционные связи между степенью тяжести обыкновенного псориаза, интенсивностью зуда, уровнем экспрессии в эпидермисе факторов роста и показателями иннервации эпидермиса

	Уровень экспрессии в эпидермисе			Показатели иннервации нервными волокнами		
	Амфи-регулин	Семафорин-3А	Фактор роста нервов	количество	средняя длина	средняя интенсивность свечения
PASI	r=0,497, p=0,005*	r=0,134, p=0,478	r=0,204, p=0,280	r=0,020, p=0,915	r=0,362, p=0,049*	r=0,420, p=0,021*
Интенсивность зуда	r=0,508, p=0,004*	r=0,324, p=0,081	r=0,640, p=0,000*	r=0,660, p=0,000*	r=0,557, p=0,001*	r=0,147, p=0,440
Амфирегулин	–	r=0,016; p=0,914	r=-0,070; p=0,646	r=0,314, p=0,091	r=0,473, p=0,008*	r=0,414, p=0,023*
Семафорин-3А	r=0,016; p=0,914	–	r=-0,595; p=0,000*	r=0,354, p=0,055	r=0,167, p=0,378	r=0,319, p=0,086
Фактор роста нервов	r=-0,070; p=0,646	r=-0,595; p=0,000*	–	r=0,413, p=0,023*	r=0,379, p=0,039*	r=0,390, p=0,033*

Примечания: PASI – степень тяжести псориаза; r – коэффициент Спирмена, p – уровень статистической значимости; * – уровень статистической значимости $p < 0,05$

Полученные данные свидетельствуют, что степень тяжести атопического дерматита и интенсивность зуда у больных связаны с выраженностью иннервации эпидермиса и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А. У больных псориазом интенсивность зуда связана с уровнем экспрессии фактора роста нервов и амфирегулина в эпидермисе, способствующих увеличению выраженности иннервации эпидермиса.

После проведенного лечения больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии или наружной терапии 0,1% мазью такролимуса и больных псориазом методом ПУВА-терапии была оценена динамика клинических проявлений и содержания нейропептидов (субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина), белков – фактора роста нервов, амфирегулина и семафорина-3А в крови и коже.

Курс узкополосной (311 нм) фототерапии был проведен 45 больным атопическим дерматитом, среди которых атопический дерматит средней тяжести был диагностирован у 14 (31,1%) больных, тяжелый атопический дерматит – у 31 (68,9%) больных. Индекс SCORAD у больных атопическим дерматитом, которым

назначали лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии, составлял от 29,9 до 82,7 баллов, в среднем $50,1 \pm 12,6$ баллов. Жалобы на слабый зуд предъявляли 3 (6,6%) на умеренный зуд – 12 (26,7%) больных, на выраженный зуд – 30 (66,7%) больных. Интенсивность зуда составляла от 2 до 10, в среднем – $7,8 \pm 2,1$ балла. На курс узкополосной (311 нм) фототерапии назначали 16 процедур. Максимальная доза облучения варьировала от 0,3 до 1,37 Дж/см². Курсовая доза облучения составила $7,9 \pm 3,6$ Дж/см².

После курса узкополосной (311 нм) фототерапии индекс SCORAD у больных варьировал от 3,9 до 35,6 баллов, значение индекса SCORAD статистически значимо уменьшилось с $50,1 \pm 12,6$ до $13,9 \pm 7,7$ баллов (в 3,6 раза, $p < 0,05$). Интенсивность зуда после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии варьировала от 0 до 6 баллов и статистически значимо уменьшилась с $7,8 \pm 2,1$ до $1,2 \pm 1,4$ баллов (в 6,5 раза, $p < 0,05$). После фототерапии зуд отсутствовал у 19 (42,2%) больных atopическим дерматитом, на слабый зуд жаловались 22 (48,9%) больных, на умеренный зуд – 4 (8,9%) больных (Рисунок 2).

Наружная терапия 0,1% мазью такролимуса была проведена 45 больным atopическим дерматитом. Среди них atopический дерматит средней тяжести был диагностирован у 12 (26,7%) больных, тяжелый atopический дерматит – у 33 (73,3%) больных. Индекс SCORAD составлял от 28,4 до 79,9, в среднем – $49,5 \pm 11,9$ баллов. Слабый зуд отмечали 3 (6,7%) больных, умеренный – 15 (33,3%) больных, выраженный зуд – 27 (60,0%) больных. Интенсивность зуда составляла от 2 до 10, в среднем – $7,7 \pm 2,1$ балла.

После проведенной наружной терапии у всех больных atopическим дерматитом было отмечено улучшение состояния кожи. Значение индекса SCORAD статистически значимо уменьшилось с $49,5 \pm 11,9$ до $15,0 \pm 8,3$ баллов (в 3,3 раза, $p < 0,05$). Интенсивность зуда в результате лечения статистически значимо уменьшилась с $7,7 \pm 2,1$ до $1,9 \pm 1,8$ баллов (в 4,1 раза, $p < 0,05$).

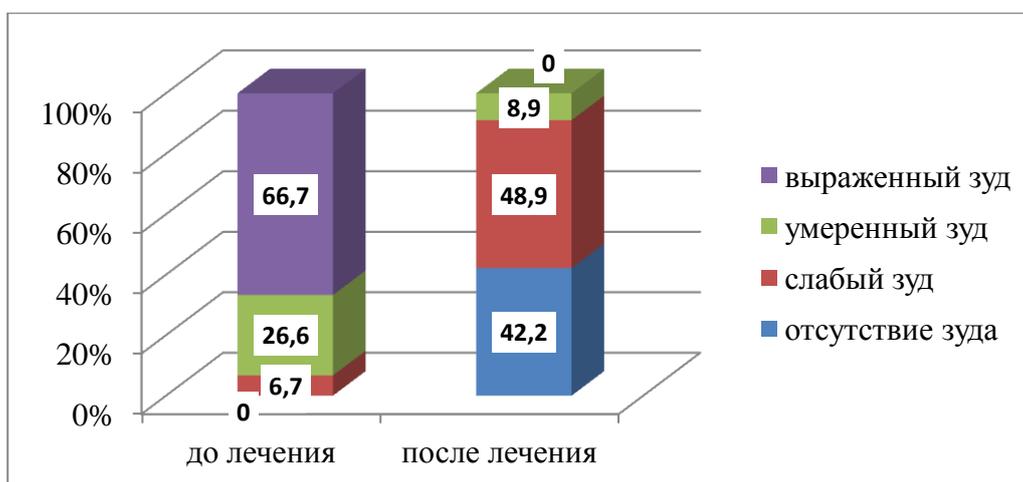


Рисунок 2 – Распределение больных атопическим дерматитом, которым проводили узкополосную (311 нм) фототерапию, по интенсивности зуда (n=45).

После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса зуд отсутствовал у 17 (37,8%) больных, слабый зуд отмечали 22 (48,9%) больных, умеренный зуд – 6 (13,3%) пациентов (Рисунок 3).

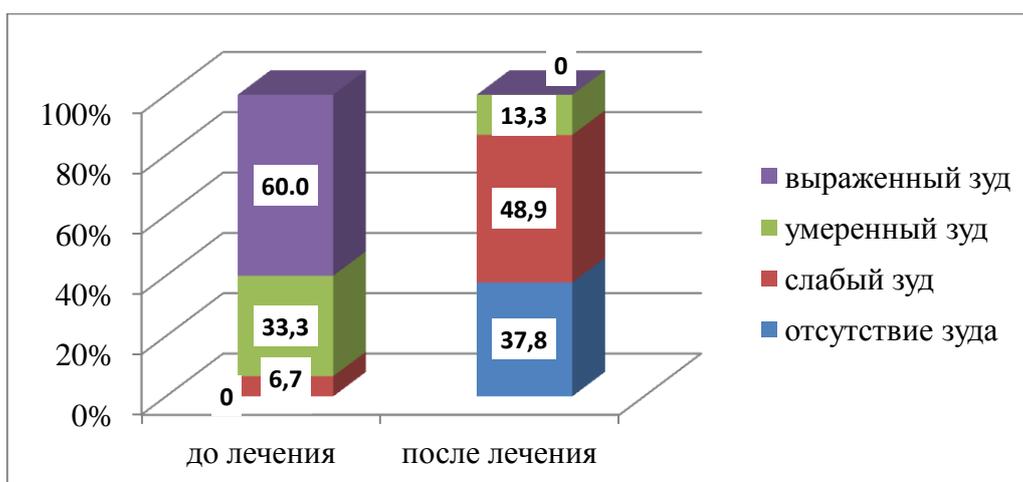


Рисунок 3 – Распределение больных атопическим дерматитом, которым проводили наружное лечение 0,1% мазью такролимуса, по интенсивности зуда (n=45).

90 больным обыкновенным псориазом был проведен курс ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора, состоявший из 16 процедур. Минимальная доза УФА облучения варьировала от 0,25 до 0,5 Дж/см². Средняя минимальная доза УФА облучения составила 0,44±0,10 Дж/см². Максимальная доза УФА облучения составляла от 2,25 до 5,0 Дж/см², в среднем – 4,1±0,8

Дж/см². Суммарная курсовая доза УФА варьировала от 26 до 49,5 Дж/см². Средняя суммарная курсовая доза УФА облучения составила 36,8±8,1 Дж/см². Индекс PASI у больных псориазом после лечения статистически значимо уменьшился с 24,5±11,1 до 5,1±4,5 (в 4,8 раза, p<0,05). Уменьшение показателя PASI на 75% и более после курса ПУВА-терапии было достигнуто у 83,3% больных псориазом.

После проведенной терапии у 59 (65,5%) больных псориазом зуд отсутствовал, слабый зуд отмечали 26 (28,9%) больных, умеренный – 5 (5,6%) больных. Выраженного зуда у больных псориазом после проведенного лечения не отмечалось (Рисунок 4). Интенсивность зуда у больных обыкновенным псориазом после курса ПУВА-терапии составляла от 0 до 4 баллов, статистически значимо уменьшившись с 2,7±2,3 до 0,6±1,1 балла (в 4,5 раза, p<0,05).

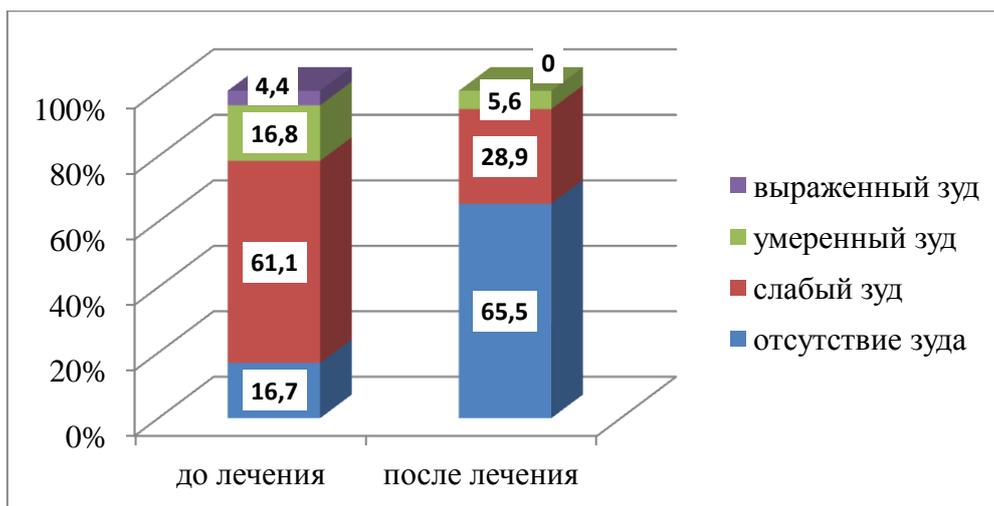


Рисунок 4 – Распределение больных обыкновенным псориазом, которым проводили ПУВА-терапию с пероральным применением фотосенсибилизатора, по интенсивности зуда (n=90).

В результате проведенных исследований обнаружено, что узкополосная (311 нм) фототерапия больных атопическим дерматитом, как и наружная терапия 0,1% мазью такролимуса, способствует не только уменьшению степени тяжести заболевания, но и снижению у больных интенсивности зуда. ПУВА-терапия также способствует как уменьшению степени тяжести обыкновенного псориаза, так и снижению интенсивности зуда.

После проведенного лечения больных атопическим дерматитом и

обыкновенным псориазом была повторно определена концентрация нейропептидов и факторов роста в сыворотке крови. У больных атопическим дерматитом после курса узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимо повысилась концентрация семафорина-3А в сыворотке крови с $0,06 \pm 0,05$ нг/мл до $0,12 \pm 0,12$ нг/мл (в 2,0 раза, $p < 0,05$).

Статистически значимых изменений концентрации в сыворотке крови больных атопическим дерматитом субстанции Р, амфирегулина, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) и фактора роста нервов после курса узкополосной (311 нм) фототерапии выявлено не было. После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у больных атопическим дерматитом статистически значимых изменений концентрации в сыворотке крови субстанции Р, амфирегулина, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), семафорина-3А и фактора роста нервов не было выявлено. У больных обыкновенным псориазом после лечения методом ПУВА-терапии статистически значимых изменений концентрации в сыворотке крови субстанции Р, амфирегулина, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), семафорина-3А и фактора роста нервов не было обнаружено.

В результате проведенных исследований получены данные, указывающие, что у больных атопическим дерматитом, которым был проведен курс узкополосной (311 нм) фототерапии, уменьшение степени тяжести заболевания и интенсивности зуда сопровождалось повышением концентрации семафорина-3А в сыворотке крови. Влияния узкополосной (311 нм) фототерапии на концентрацию в сыворотке крови больных атопическим дерматитом субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина и фактора роста нервов не обнаружено. Не было выявлено влияния наружной терапии 0,1% мазью такролимуса на концентрацию в сыворотке крови больных атопическим дерматитом субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP), амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов. Не обнаружено влияния ПУВА-терапии больных псориазом на концентрацию в сыворотке крови субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP),

амфирегулина, семафорина-3А и фактора роста нервов.

После проведенного лечения у больных атопическим дерматитом была повторно определена экспрессия в коже нейропептидов, их рецепторов и факторов роста. После курса узкополосной (311 нм) фототерапии 30 больных атопическим дерматитом методом статистически значимо уменьшилась частота экспрессии рецепторов к фактору роста нервов TrkA в эпидермисе, которая до лечения была отмечена у 7 (23,3%) человек, а после терапии – ни у одного человека (0%) ($p < 0,05$). У больных атопическим дерматитом после узкополосной (311 нм) фототерапии достоверно уменьшилась частота экспрессии в эпидермисе рецептора к субстанции P (SP-R): если до лечения экспрессия рецептора к субстанции P (SP-R) определялась в эпидермисе 8 (26,7%) больных, то после терапии не определялась ни у одного пациента (0%) ($p < 0,05$). После курса узкополосной (311 нм) фототерапии статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, выявленной до лечения у 26 (86,6%) больных атопическим дерматитом, и у 7 (23,3%) больных после терапии ($p < 0,001$). После курса фототерапии в эпидермисе больных атопическим дерматитом достоверно увеличилась частота экспрессии семафорина-3А. Если до лечения она наблюдалась у 6 (20,0%) пациентов, то после него – у 23 (76,7%) человек ($p < 0,001$).

Через 4 недели наружной терапии больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса в эпидермисе больных статистически значимо увеличилась частота экспрессии семафорина-3А. Если до лечения она наблюдалась у 3 (20%) пациентов, то после него – у 14 (93,3%) человек ($p < 0,001$). После наружного лечения больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, выявленной до лечения у 12 (80,0%) больных атопическим дерматитом, и у 2 (13,3%) больных после терапии ($p < 0,001$). В группе больных атопическим дерматитом, которым было проведено наружное лечение 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась также частота экспрессии в коже фактора роста нервов, который до лечения экспрессировался у

15 (100%) больных и у 9 (60%) больных после лечения ($p<0,05$).

После курса ПУВА-терапии у больных псориазом достоверно уменьшилась частота экспрессии в коже рецепторов к фактору роста нервов TrkA, которая до лечения определялась у 8-ми больных (26,7%), а после лечения – ни у одного больного (0%) ($p<0,05$). У больных псориазом после лечения статистически значимо уменьшилась частота экспрессии амфирегулина в эпидермисе, которая до лечения выявлялась у 27 (90,0%) больных, а после терапии – у 8 (26,7%) больных ($p<0,001$). После курса ПУВА-терапии у больных псориазом также статистически значимо увеличилась частота экспрессии семафорина-3А, наблюдавшаяся до лечения у 17 (56,6%) больных, а после лечения – у 25 (83,3%) больных ($p<0,05$).

Через 4 недели терапии у больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом была оценена динамика уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе (Таблица 7).

Таблица 7 – Уровень экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом до и после лечения, усл. ед. ($M\pm\sigma$)

Показатель	Контроль- ная группа	Больные атопическим дерматитом (n=30)		Больные атопическим дерматитом (n=15)	
		до лечения методом узкополос- ной (311 нм) фототерапии	после лечения методом узкополос- ной (311 нм) фототерапии	до лечения 0,1% мазью такро- лимуса	после лечения 0,1% мазью такро- лимуса
Фактор роста нервов	485,5± 109,2	685,9± 153,2*	457,2± 173,1**	683,1± 183,9*	547,5± 189,9**
Амфирегулин	109,9± 78,1	112,6± 64,1	98,8± 36,1	103,9± 52,3	108,8± 30,4
Семафорин-3А	178,3± 75,3	118,1± 38,1*	205,6± 67,6**	114,1± 38,6*	163,3± 33,0**

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p<0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p<0,05$).

После лечения больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе уменьшился на 33,3%, уровень экспрессии семафорина-3А увеличился на 74,1%.

Различия уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных до и после лечения были статистически значимы ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Экспрессия амфирегулина у больных атопическим дерматитом, получавших фототерапию, не подвергалась значимой динамике.

После наружной терапии 15 больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов на 19,7% и увеличился уровень экспрессии семафорина-3А на 43,1%. Различия уровня экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе больных до и после лечения были статистически значимы ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно). Уровень экспрессии амфирегулина в эпидермисе больных атопическим дерматитом, которая проводилась терапия 0,1% мазью такролимуса, значимой динамике не подвергался.

После курса ПУВА-терапии в эпидермисе больных обыкновенным псориазом статистически значимо уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов – на 25,0% и амфирегулина – на 22,4% ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно). (Таблица 8).

Таблица 8 – Уровень экспрессии белков факторов роста в коже больных обыкновенным псориазом до и после лечения, усл. ед. ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные псориазом (n=30)	
		до лечения методом ПУВА-терапии	после лечения методом ПУВА-терапии
Фактор роста нервов	485,5±109,2	695,6±256,3*	521,8±233,1**
Амфирегулин	109,9±78,1	195,6±93,1*	151,8±70,4**
Семафорин-3А	178,3±75,3	229,6±69,6	221,9±60,1

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают, что узкополосная (311 нм) фототерапия и наружная терапия больных атопическим дерматитом 0,1% мазью такролимуса, способствуют нормализации уровня экспрессии в эпидермисе белков факторов

роста, регулирующих рост нервных волокон – фактора роста нервов, который стимулирует рост нервных волокон, и семафорина-3А, который тормозит рост нервных волокон. ПУВА терапия способствует нормализации у больных псориазом уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и амфирегулина, вызывающих разрастание нервных волокон.

Через 4 недели терапии у больных атопическим дерматитом была оценена динамика выраженности иннервации кожи (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели иннервации кожи у больных атопическим дерматитом, которым было проведено лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные атопическим дерматитом (n=30)	
		до лечения	после лечения
Количество нервных волокон в эпидермисе	1,0±1,8	6,8±3,4*	4,0±3,5**
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	6,8±6,9	8,2±4,9	6,9±4,3
Количество нервных волокон в дерме	13,6±12,1	18,0±8,7	11,1±6,0**
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	9,1±14,3	20,9±8,1*	14,4±9,0**
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	20,9±14,8	23,2±7,9	21,0±9,6
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	21,8±7,3	27,2±11,9	19,1±7,6**
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548,1± 696,0	1077±290*	920±346**
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146±515,4	1154±203	1107±240
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267±267,4	1231±174	1158±247

Примечания:

* – статистически значимые различия между группой больных и контрольной группой ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различие в группе больных до и после лечения ($p < 0,05$).

В группе больных атопическим дерматитом, которым проводили узкополосную (311 нм) фототерапию, количество нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом после курса фототерапии уменьшилось на 41,4% ($p < 0,05$). Средняя длина нервных волокон после лечения больных методом

узкополосной (311 нм) фототерапии уменьшилась в эпидермисе на 30,9%, средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе – на 14,6% ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

В группе больных атопическим дерматитом, которым назначали наружную терапию 0,1% мазью такролимуса, в эпидермисе после лечения достоверно уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон (на 27,6%, $p < 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели иннервации кожи у больных атопическим дерматитом, которым была проведена наружная терапия 0,1% мазью такролимуса ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль- ная группа (n=25)	Больные атопическим дерматитом (n=15)	
		до лечения	после лечения
Количество нервных волокон в эпидермисе	1,0±1,8	6,0±3,4*	5,5±4,5*
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	6,8±6,9	8,4±5,6	8,0±4,9
Количество нервных волокон в дерме	13,6±12,1	17,4±8,2	13,3±5,0
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	9,1±14,3	20,9±8,8*	17,1±8,8*
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	20,9±14,8	23,4±5,1	20,4±8,9
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	21,8±7,3	25,2±9,3	20,3±7,2
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548± 696	1033±361*	748±227**
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146±515	1181±266	944±291**
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267±267	1249±146,6	954±290**

Примечания:

* – статистически значимые различия между группой больных и контрольной группой ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различие в группе больных до и после лечения ($p < 0,05$).

После проведенной терапии 30 больных атопическим дерматитом методом узкополосной (311 нм) фототерапии и 15 больных атопическим дерматитом наружно 0,1% мазью такролимуса был проведен анализ связи изменений уровня экспрессии белков факторов роста в эпидермисе, показателей выраженности

иннервации эпидермиса и динамики степени тяжести атопического дерматита и интенсивности зуда у больных с различной эффективностью лечения. Эффективность терапии считали выраженной, если значение индекса SCORAD уменьшилось на 75% и более.

Выраженная эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии была констатирована у 17 (56,7%) больных атопическим дерматитом. Значение индекса SCORAD у больных после узкополосной (311 нм) фототерапии, оказавшей выраженный терапевтический эффект, уменьшилось в 5 раз, интенсивность зуда – в 11,5 раз ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно) (Таблица 11).

Слабая эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии констатирована у 13 (43,3%) больных. Значение индекса SCORAD у больных со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии, уменьшилось в 2,4 раза, интенсивность зуда – в 7,5 раз ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Выраженная эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была констатирована у 9 (60,0%) больных атопическим дерматитом, у которых значение индекса SCORAD после лечения уменьшилось в 6,4 раза, интенсивность зуда – в 3,0 раза ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса была расценена как слабая у 6 (40,0%) больных. В этой группе больных значение индекса SCORAD уменьшилось в 2,4 раза, интенсивность зуда – в 3,1 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

При оценке результатов терапии больных атопическим дерматитом было обнаружено, что интенсивность зуда у больных после узкополосной (311 нм) фототерапии была статистически значимо меньше, чем после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса ($p < 0,05$).

Оценка динамики уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе у больных атопическим дерматитом с учетом эффективности проведенной терапии показала, что после узкополосной (311 нм) фототерапии у больных с выраженным терапевтическим эффектом уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов в 1,9 раза, уровень экспрессии семафорина-3А повысился в 2,0 раза ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно) (Таблица 12). У больных атопическим

дерматитом, у которых терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии был расценен как слабый, после лечения в эпидермисе статистически значимо повысился уровень экспрессии семафорина-3А (на 39,9%, $p < 0,05$).

Таблица 11 – Динамика значения индекса SCORAD и интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью проведенной терапии, $M \pm \sigma$

	SCORAD		Интенсивность зуда	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=17)	51,81± 14,85	10,27± 4,70 ^{*,**}	7,47± 2,62	0,65± 0,79 ^{*,**,†}
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=13)	52,96± 9,08	22,06± 6,79 [*]	8,38± 1,56	1,38± 1,12 ^{*,†}
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=9)	43,62± 14,87	6,79± 3,41 ^{*,**}	6,89± 1,90	2,33± 1,41 [*]
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=6)	52,10± 12,03	22,13± 9,57 [*]	8,17± 1,47	2,67± 1,37 [*]

Примечания:

* – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$),

** – статистически значимые отличия от группы больных со слабой эффективностью терапии тем же методом;

† – статистически значимые различия от группы больных, получивших лечение 0,1% мазью такролимуса с аналогичной эффективностью терапии

Уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе после курса узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных атопическим дерматитом, у которых констатирована выраженная эффективность терапии, – 362,8±130,9 усл. ед., был статистически значимо ниже по сравнению с группой больных со слабой эффективностью лечения – 580,6±142,9 усл. ед. ($p < 0,05$). Уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе после лечения методом узкополосной (311 нм) фототерапии в группе больных, характеризовавшихся выраженным терапевтическим эффектом, – 230,3±68,2 усл. ед. был достоверно более высоким, чем у больных со слабой эффективностью лечения – 173,4±53,5 усл. ед. ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Динамика уровня экспрессии белков факторов роста у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью проведенной терапии, М±σ, усл.ед.

	Фактор роста нервов		Семафорин-3А		Амфирегулин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=17)	688,6± 134,4*	362,8± 130,9**	113,6± 37,4*	230,3± 68,2**	123,2± 67,3	101,1± 31,8
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=13)	682,4± 180,7*	580,6± 142,9*	123,9± 39,7*	173,4± 53,5**	98,8± 59,3	95,9± 42,3
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=9)	621,3± 149,6*	473,8± 160,3**	122,7± 42,6*	164,1± 34,5**	96,6± 53,2	102,0± 34,3
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=6)	775,8± 204,2*	658,0± 188,2*	101,1± 30,4*	162,0± 33,9**	114,9± 53,8	118,9± 22,3
Контрольная группа (n=25)	485,5± 109,2		178,3± 75,3		109,9± 78,1	

Примечания:

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$).

После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, в эпидермисе больных атопическим дерматитом, у которых эффективность лечения была выраженной, статистически значимо уменьшился уровень экспрессии фактора роста нервов (на 23,7%, $p < 0,05$), повысился уровень экспрессии семафорина-3А (на 33,7%, $p < 0,05$). У больных атопическим дерматитом, эффективность наружной терапии которых 0,1% мазью такролимуса была расценена как слабая, статистически значимо повысился уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе (на 60,2%, $p < 0,05$). Снижение уровня экспрессии фактора роста в эпидермисе после наружной терапии 0,1% мазью такролимуса было более значимым в группе больных

атопическим дерматитом с выраженным терапевтическим эффектом, у которых он после лечения составил $473,8 \pm 160,3$ усл. ед. по сравнению с группой больных со слабым терапевтическим эффектом – $658,0 \pm 188,2$ усл. ед. ($p < 0,05$).

После проведенной терапии была определена динамика показателей иннервации эпидермиса у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью лечения (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика показателей иннервации эпидермиса нервными волокнами у больных атопическим дерматитом с различной эффективностью лечения, $M \pm \sigma$, усл.ед.

	Количество		Средняя длина, нм		Средняя интенсивность свечения, усл. ед.	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=17)	$7,12 \pm 3,79^*$	$3,82 \pm 2,88^{*,**}$	$19,46 \pm 7,87^*$	$11,40 \pm 3,80^{**}$	$1037 \pm 348,9$	$909,3 \pm 279,7$
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью узкополосной (311 нм) фототерапии (n=13)	$6,46 \pm 2,96$	$4,23 \pm 4,22$	$22,74 \pm 8,28$	$18,36 \pm 12,10$	$1130 \pm 191,7$	$934,1 \pm 429,2$
Больные атопическим дерматитом с выраженной эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=9)	$5,33 \pm 2,74$	$4,67 \pm 3,39$	$17,04 \pm 8,31$	$14,29 \pm 10,20$	$927,6 \pm 399,9^*$	$682,3 \pm 267,4^{**}$
Больные атопическим дерматитом со слабой эффективностью наружной терапии 0,1% мазью такролимуса (n=6)	$7,00 \pm 4,34$	$6,67 \pm 5,92$	$26,70 \pm 6,43$	$21,42 \pm 3,77$	$1190 \pm 244,7^*$	$845,6 \pm 100,8^{**}$
Контрольная группа (n=25)	$1,0 \pm 1,8$		$9,1 \pm 14,3$		548 ± 696	

* – статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различия от группы больных до лечения ($p < 0,05$).

После курса узкополосной (311 нм) фототерапии было выявлено, что в группе больных с выраженной терапевтической эффективностью статистически значимо уменьшились количество и средняя длина нервных волокон в

эпидермисе (в 1,9 раза, $p < 0,05$; на 39%, $p < 0,05$ соответственно). После проведенного лечения обнаружено, что в группе больных с выраженным терапевтическим эффектом узкополосной (311 нм) фототерапии средняя длина нервных волокон в эпидермисе – $11,40 \pm 3,80$ нм была меньше, чем в группе больных со слабым терапевтическим эффектом – $18,36 \pm 12,10$ нм ($p < 0,05$).

В группе больных atopическим дерматитом, у которых была констатирована выраженная эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, статистически значимо уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе (на 26,5%, $p < 0,05$). У больных atopическим дерматитом, у которых была констатирована слабая эффективность наружной терапии 0,1% мазью такролимуса, также уменьшилась средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе (на 28,9%, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что выраженный терапевтический эффект узкополосной (311 нм) фототерапии сопровождается снижением уровня экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, повышением – семафорина-3А, уменьшением количества и средней длины нервных волокон в отличие от слабого терапевтического эффекта, который сопровождался только повышением уровня экспрессии семафорина-3А. При этом повысившийся после узкополосной (311 нм) фототерапии уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных с выраженным терапевтическим эффектом был статистически значимо выше, чем у больных со слабым эффектом лечения. После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса выявленная динамика уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе и показателей иннервации кожи в группах больных с выраженным и слабым терапевтическим эффектом не различалась.

После лечения методом ПУВА-терапии у больных обыкновенным псориазом статистически значимо уменьшилась частота выявления нервных волокон в эпидермисе, которые до лечения были обнаружены у 30 (100%) больных псориазом и после терапии – у 17 (56,7%) больных ($p < 0,05$). После проведенного лечения у больных обыкновенным псориазом статистически

значимо уменьшилось количество нервных волокон в эпидермисе на 42,8% ($p < 0,05$) (Таблица 14). Средняя длина нервных волокон в эпидермисе у больных псориазом после лечения уменьшилась на 26,3% ($p = 0,01$).

Таблица 14 – Показатели иннервации кожи у больных обыкновенным псориазом, которым было проведено лечение методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизатора ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные псориазом (n=30)	
		до лечения	после лечения
Количество нервных волокон в эпидермисе	1,0±1,8	9,3±1,1*	5,3±3,4**
Количество нервных волокон на границе эпидермиса и дермы	6,8±6,9	13,1±7,8*	11,6±5,8
Количество нервных волокон в дерме	13,6±12,1	13,1±4,4	10,2±4,1**
Средняя длина нервных волокон в эпидермисе, нм	9,1±14,3	28,8±15,8*	21,2±10,8**
Средняя длина нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, нм	20,9±14,8	30,8±15,4	25,1±10,5
Средняя длина нервных волокон в дерме, нм	21,8±7,3	28,0±13,1	25,6±11,4
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе, усл.ед.	548± 696	1081±172*	978±301
Средняя интенсивность свечения нервных волокон на границе эпидермиса и дермы, усл.ед.	1146±515	1176±142	1141±147
Средняя интенсивность свечения нервных волокон в дерме, усл.ед.	1267±267	1256±184	1199±112

Примечания:

* – статистически значимые различия между группой больных и контрольной группой ($p < 0,05$).

** – статистически значимые различие в группе больных до и после лечения ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают, что выявленная после лечения больных атопическим дерматитом и псориазом нормализация уровня экспрессии в эпидермисе белков, регулирующих рост нервных волокон, сопровождалась снижением выраженности иннервации эпидермиса. После курса узкополосной (311 нм) фототерапии уменьшилось количество больных атопическим дерматитом, у которых в эпидермисе выявлялись нервных волокна, уменьшились показатели выраженности иннервации эпидермиса – количества, среднего числа и средней интенсивности свечения нервных волокон.

После наружной терапии 0,1% мазью такролимуса в эпидермисе больных atopическим дерматитом уменьшились средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон. После ПУВА-терапии у больных atopическим дерматитом уменьшились частота выявления, а также количество и средняя длина нервных волокон в эпидермисе.

В результате проведенных исследований обнаружено, что среди больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести преобладают больные с выраженным зудом (65,6%) в отличие от больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, которые чаще отмечали слабый зуд (61,1%). В эпидермисе больных atopическим дерматитом был выявлен повышенный уровень экспрессии фактора роста нервов, пониженный уровень экспрессии семафорина-3А, были увеличены показатели иннервации эпидермиса – количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон. Учитывая выявленную связь между интенсивностью зуда у больных atopическим дерматитом и уровнем экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе, показателями иннервации эпидермиса, полученные данные свидетельствуют о роли в развитии зуда при atopическом дерматите изменений экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, которые способствуют росту нервных волокон и проникновению их в эпидермис.

Установлено, что узкополосная (311 нм) фототерапия обладает более выраженным противозудным эффектом по сравнению с наружной терапией 0,1% мазью такролимуса. Обнаружено, что у больных atopическим дерматитом после курса узкополосной (311 нм) фототерапии не только уменьшились степень тяжести заболевания и интенсивность зуда, но и нормализовался связанный с ними уровень экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе. Кроме того, уменьшились все изученные показатели выраженности иннервации эпидермиса (количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон), также связанные со степенью тяжести заболевания и интенсивностью зуда у больных. Получены данные о связи терапевтического эффекта узкополосной (311 нм) фототерапии с динамикой уровня экспрессии в

эпидермисе фактора роста нервов и семафорина-3А, а также с показателями выраженности иннервации эпидермиса (количество и средняя длина нервных волокон). Это указывает на способность узкополосной (311 нм) фототерапии уменьшать интенсивность зуда, в связи с чем она может рассматриваться как эффективный метод терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом.

На основании полученных данных разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом клинических особенностей заболевания, сопровождающегося у большинства (65,6%) больных выраженным зудом. Согласно разработанным подходам к выбору терапии больным атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся выраженным зудом, рекомендуется узкополосная (311 нм) фототерапия.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 Кожные и венерические болезни в п.1 – Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передаваемых половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни) и в п.4. – Совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями. Санаторно-курортное лечение. Реабилитационные мероприятия. Разработка новых критериев излеченности.

ВЫВОДЫ

1. При оценке степени тяжести заболевания и интенсивности зуда у больных atopическим дерматитом средней тяжести (значение индекса SCORAD – $35,8 \pm 3,4$) интенсивность зуда составила $5,5 \pm 2,0$ балла. У больных с тяжелым течением (значение индекса SCORAD – $55,5 \pm 9,6$) интенсивность зуда составила $8,6 \pm 1,4$ балла.

У больных обывновенным псориазом средней тяжести (значение PASI – $15,9 \pm 2,5$) интенсивность зуда составила $1,7 \pm 1,5$ балла, при тяжелой степени тяжести (значение PASI – $33,9 \pm 8,9$), интенсивность зуда составила $3,6 \pm 2,6$ балла.

2. В сыворотке крови больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести определена концентрация субстанции P – $13,98 \pm 8,48$ пг/мл, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – $0,67 \pm 0,77$ пг/мл, амфирегулина – $11,18 \pm 8,39$ пг/мл и фактора роста нервов – $77,5 \pm 189,3$ пг/мл, что не отличалось от аналогичных показателей у здоровых лиц. Концентрация фактора редукции нервов семафорина-3А в сыворотке крови больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести составила $0,05 \pm 0,05$ нг/мл и была статистически значимо меньше, чем у здоровых лиц – $0,11 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$).

Определенная в сыворотке крови больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести концентрация субстанции P – $13,80 \pm 9,00$ пг/мл, пептида, связанного с геном кальцитонина, (CGRP) – $0,68 \pm 0,86$ пг/мл, амфирегулина – $12,50 \pm 14,29$ пг/мл, фактора роста нервов – $1,26 \pm 5,41$ пг/мл и семафорина-3А – $0,09 \pm 0,05$ нг/мл не отличалась от аналогичных показателей у здоровых лиц.

3. У больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести методом непрямой иммунофлюоресценции определены изменения экспрессии в эпидермисе белков факторов роста по сравнению со здоровыми лицами: повышенная экспрессия нейротрофина фактора роста нервов (на 41,1%, $p < 0,05$) и пониженная (на 34,5%, $p < 0,05$) – фактора

редукции нервов семафорина-3А. У больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести обнаружена повышенная по сравнению со здоровыми лицами экспрессия белков факторов роста в эпидермисе: нейротрофина фактора роста нервов (на 43,3%, $p < 0,05$) и эпидермального фактора роста амфирегулина (на 78,0%, $p < 0,05$).

4. У больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести показатели иннервации эпидермиса (содержание, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон) по данным реакции непрямо́й иммунофлюоресценции статистически значимо превышают показатели у здоровых лиц.
5. У больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом выявлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания, интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, показателями иннервации эпидермиса. У больных псориазом установлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания, интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе амфирегулина. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита, а также интенсивностью зуда у больных, и уровнем экспрессии в эпидермисе семафорина-3А, отрицательная корреляционная связь между уровнем экспрессии в эпидермисе семафорина-3А и показателями иннервации эпидермиса.
6. Результаты терапии больных атопическим дерматитом и псориазом показали, что уменьшение степени тяжести заболевания и интенсивности зуда на фоне узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом и ПУВА-терапии больных псориазом ассоциировано с уменьшением выраженности иннервации эпидермиса и нормализацией уровня экспрессии в эпидермисе белков факторов роста. На основании полученных данных разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом с учетом клинических особенностей заболевания,

согласно которому больным атопическим дерматитом с выраженным зудом рекомендуется назначать узкополосную (311 нм) фототерапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом, следует использовать метод лечения, способствующий уменьшению интенсивности зуда за счет нормализации экспрессии фактора роста нервов и семафорина-3А в эпидермисе и снижения выраженности иннервации эпидермиса, – узкополосную (311 нм) фототерапию.
2. Для лечения больных обыкновенным псориазом, сопровождающимся выраженным зудом, рекомендуется ПУВА-терапия, которая способствует уменьшению интенсивности зуда за счет нормализации экспрессии белков факторов роста в эпидермисе и снижения выраженности его иннервации.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чикин В.В. Современные методологические подходы к изучению роли нейромедиаторов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи, сопровождающихся зудом / Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р., Львов А.Н., Фриго Н.В., Иноятова Л.А. // **Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №5. – С.30–37.**
2. Катунина О.Р. Первые результаты иммуногистохимического исследования нейропептидов в коже больных атопическим дерматитом / Катунина О.Р., Чикин В.А., Знаменская Л.Ф., Иноятова Л.А. // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов, г. Казань, 17–20 сентября 2013 г. – С.24.
3. Ротанов С.В. Первые результаты определения содержания нейропептидов и нейротрофинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом / Ротанов С.В., Иноятова Л.А., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Вахитова И.И., Хайруллин Р.Ф. // Тезисы научных работ V Всероссийского конгресса

дерматовенерологов и косметологов, г. Казань, 17–20 сентября 2013 г. – С.48.

4. Катунина О.Р. Роль нейромедиаторов в развитии воспаления в коже больных атопическим дерматитом / Катунина О.Р., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Иноятова Л.А. // **Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – №5. – С.91–101.**
5. Чикин В.В. Патогенетическое значение нейропептидов и белков факторов роста в развитии воспаления и зуда у больных распространенными дерматозами / Чикин В.В., Ротанов С.В., Хайруллин Р.Ф., Знаменская Л.Ф., Вахитова И.И., Иноятова Л.А. // **Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – №6. – С.54–58.**
6. Чикин В.В. Результаты определения содержания нейропептидов и нейротрофинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом и псориазом / Чикин В.В., Епишев Р.В., Иноятова Л.А., Рог К.В. // Тезисы научных работ XIV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. г. Москва, 24–27 июня 2014 г.
7. Смольяникова В.А. Формирование воспаления и зуда у больных атопическим дерматитом и псориазом. Оценка экспрессии нейротрофинов и нейропептидов / Смольяникова В.А., Кубанова А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э. // **Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №6. – С.77–85.**
8. Кубанова А.А. Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах / Кубанова А.А., Смольяникова В.А., Чикин В.В., Карамова А.Э. // **Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №6. – С.57–61.**
9. Чикин В.В. Изучение механизмов развития зуда у больных атопическим дерматитом / Чикин В.В., Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А. // Тезисы научных работ XV Всероссийский съезда дерматовенерологов и косметологов, г. Москва: РОДВК, 23–26 июня 2015 г. – С.42.

10. Чикин В.В. Изучение экспрессии белков факторов роста и количественных характеристик иннервации кожи больных атопическим дерматитом и псориазом / Чикин В.В. // Научные труды первой научно-практической международной конференции Ассоциации дерматовенерологов Армении «Ереванские дерматовенерологические чтения». Научно-медицинский журнал. – 2015 – №10 – С.117.
11. Кубанов А.А. Экспрессия нейропептидов, нейротрофинов и нейромедиаторов в коже больных атопическим дерматитом и псориазом / Кубанов А.А., Катунина О.Р., Чикин В.В. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2015. – №3. – С.295–299.
12. Жилова М.Б. Клиническая эффективность ротации методов фототерапии (ПУВА-терапии и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза / Жилова М.Б., Чикин В.В. // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2015. – №1. – С.67–75.
13. Чикин В.В. Динамика показателей экспрессии белков факторов роста у больных псориазом на фоне фототерапии / Чикин В.В., Жилова М.Б., Смольяникова В.А., Нефедова М.А. // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2015. – №3. – С.87–95.
14. Смольяникова В.А. Роль экспрессии нейропептидов, нейротрофинов и их рецепторов в коже в патогенезе дерматозов / Смольяникова В.А., Кубанова А.А., Карамова А.Э., Нефедова М.А., Чикин В.В. // **Архив патологии.** – 2015. – №4. – С.33–39.
15. Кубанова А.А. Динамика интенсивности зуда и экспрессии белков факторов роста в коже больных атопическим дерматитом под действием ультрафиолетовой фототерапии / Кубанова А.А., Кубанов А.А., Чикин В.В., Волнухин В.А., Смольяникова В.А., Нефедова М.А. // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2015. – №5. – С.59–65.
16. Чикин В.В. Оценка интенсивности зуда с помощью визуально-аналоговых шкал у больных атопическим дерматитом на фоне терапии ингибиторами кальциневрина / Чикин В.В., Смольяникова В.А., Прошутинская Д.В.,

Нефедова М.А. // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2016. – №3. – С.46–55.

17. Kubanov A. Expression of nerve growth factor, amphiregulin and semaphorin-3A in the skin lesions of psoriasis vulgaris / Kubanov A., Chikin V., Karamova A., Nefedova M. // 13th EADV Spring Symposium Abstracts, 19–22 Mai 2016, Athens, Greece.
18. Kubanov A. Influence of the nerve growth factor, amphiregulin and semaphorin-3A expression levels in lesional skin of atopic dermatitis patients on the itch severity / Kubanov A., Chikin V., Karamova A., Nefedova M. // 25th EADV Congress Abstracts, 28 September –2 October 2016, Vienna, Austria.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Дж/см²	– джоуль на 1 квадратный сантиметр
ИЛ	– интерлейкин
ПУВА-терапия	– терапия длинноволновым ультрафиолетовым облучением (320–400 нм) с сочетанным применением фотосенсибилизатора
УФВ-311	– узкополосное средневолновое ультрафиолетовое облучение длиной волны 311 нм
PASI	– Psoriasis Area and Severity Index (Индекс распространенности и тяжести псориаза)
PGP9.5	– Protein Gene Product 9.5 (Белок продукт гена 9.5)
SCORAD	– SCORe of Atopic Dermatitis (Индекс тяжести атопического дерматита)