

На правах рукописи

Полеско Ирина Васильевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕСКВАМАТИВНЫХ
ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ.**

14.00.11 - кожные и венерические болезни

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва, 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук,
профессор

Бутов Юрий Сергеевич

Доктор биологических наук,
профессор

Малиновская Валентина Васильевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор

Ломоносов Константин Михайлович

Доктор медицинских наук,
профессор

Ганковская Людмила Викторовна

Доктор медицинских наук,
профессор

Масюкова Светлана Андреевна

Ведущее учреждение: Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится «15» июня 2009г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.10 при Российском государственном медицинском университете по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова д.1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского государственного медицинского университета (117997, г. Москва, ул. Островитянова д.1).

Автореферат разослан «_____» _____ 2009

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук,
профессор

Хамаганова И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

В современной дерматологии сохраняет высокую актуальность проблема десквамативных поражений кожи, характеризующихся большой распространенностью, многообразием клинических проявлений, хроническим течением, влиянием на психоэмоциональную сферу пациентов и качество жизни (Суколин Г.И., 1998; Christiansen J.V., 1985; Calikoglu E. et al., 2003).

Глубокие научные исследования по данной проблеме не проводились. До настоящего времени нет достаточно полного представления об этиологии заболеваний, не все раскрыты патогенетические закономерности, нет эффективных схем лечения.

В последние годы сосредоточено внимание на роли липофильных грибов рода *Malassezia* в развитии десквамативных поражений кожи (Verbgrant I.M., Faergemann J., 1990; Gupta A.K., Bluhm R., 2004; Вульф К. и др., 2007). Установлено, что на здоровой коже паразитируют лишь дрожжевые клетки (бластоспоры), а гифальная (мицелиальная) фаза гриба выявляется преимущественно в кожных чешуйках больных десквамативными поражениями кожи, свидетельствуя о его роли в патогенезе заболеваний (Ingham E., Cunningham A.C., 1993).

Обсуждается роль вторичных иммунодефицитных состояний в развитии десквамативных кожных заболеваний, обусловленных активизацией на этом фоне условно-патогенной флоры, вирусных и смешанных инфекций. Так распространенность себорейным дерматитом (СД) у больных с иммунодефицитом составляет от 30 до 55 % (Smith K.J., Sketlon H.G., Yeager J. et al 1994). Клиническая картина и течение заболевания при ВИЧ-инфицировании больных десквамативными поражениями кожи протекают намного тяжелее, с развитием

диссеминированных форм и присоединением вторичной инфекции (Русак Ю.Э. и др., 2006).

Особый интерес в развитии себорейного дерматита представляют работы, посвященные нейроэндокринным нарушениям и гиперсекреции кожного сала. У пациентов страдающих вегетативным дисбалансом выявляется повышенная экскреция кожного сала и потливость, а для роста грибов рода *Malassezia* необходим как раз секрет сальных желез. Отмечено также, что у пациентов страдающих неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, клинические проявления СД могут характеризоваться более острым началом и вовлечением в патологический процесс большей площади поражения (Martignoni E., Godi L., Pacchetti C. et al., 1997).

Жалобы на избыточную сальность волосистой части головы, шелушение, эритематозные пятна и воспаление часто наблюдаются как семейная особенность. Как правило, хотя бы один из членов семьи имеет подобные клинические признаки. Достоверно установлена связь HLA-комплекса человека (Human leukocyte antigens) с различными кожными заболеваниями (Николаева С.А., Третьякова Е.О. и др., 2008). Наследственная предрасположенность является важным фактором, определяющим возникновение, прогрессирование и характер исхода такого заболевания как псориаз (Мошкалов А.В., 2008).

Существует мнение, что развитие десквамативных состояний связано с изменением ферментативной активности органов желудочно-кишечного тракта и печени, сопровождающиеся развитием мезенхимально-воспалительных, цитолитических и холестатических синдромов (Позднякова О.Н., 2005).

Однако попытки расширить лекарственную терапию на основе этих представлений, даже с использованием препаратов новых поколений не всегда достигают желаемого результата.

В последнее время увеличилась частота возникновения десквамативных поражений кожи, со склонностью к рецидивированию и резистентностью к наружной терапии, нарушением иммунитета и неспецифической резистентности, которые являются ключевыми факторами патогенеза хронических заболеваний.

Основываясь на анализе данных литературы можно предположить о разбалансировке в базовых системах регуляции, ведущих к возникновению и развитию нарушений в нейроиммуноэндокринной системе, дисбалансу всей регуляторной системы гомеостаза и возникновению заболевания.

В соответствии с этим планируется выполнение комплекса исследований, направленных на уточнение характера нарушений микроэкологической системы организма, определения их роли в механизмах формирования хронических десквамативных поражений кожи, что позволит углубить представление об иммунопатогенезе, выработать критерии диагностики, прогноза, исходов и оценки эффективности терапии при данных патологических состояниях.

Научные достижения последних лет дают возможность осуществлять новые разработки с привлечением достижений молекулярной биологии, гибридизационных технологий, иммунологии и вирусологии.

Цель исследования.

Определить клинико-патогенетическое значение инфекционных патогенов и иммуногенетического статуса при десквамативных поражениях кожи, сформулировать концепцию патогенеза и разработать комплексную терапию.

Задачи исследования:

1. Изучить клинический полиморфизм десквамативных поражений кожи.
2. Исследовать биоциноз кожи волосистой части головы и кишечника при различных клинических формах десквамативных поражений кожи.

3. Проанализировать количественный и качественный состав микробных маркеров крови у больных десквамативными поражениями кожи.

4. Выявить состояние эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета.

5. Оценить характер нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных десквамативными поражениями.

6. Определить клинико-патогенетическое значение генетической предрасположенности в формировании десквамативных поражений кожи.

7. Обосновать и оценить влияние комплексной терапии, направленной на коррекцию выявленных нарушений у больных десквамативными поражениями кожи.

Научная новизна работы.

Впервые у больных десквамативными поражениями кожи с помощью метода масс-спектрометрии обнаружено увеличение концентрации микробных маркеров, относящихся к индигенной микробиоте. Показано, что хронические кожные заболевания могут быть связаны с участием микробов (анаэробов, актиномицетов и др.), различных условно-патогенных и сапрофитных представителей бактерий кишечной микрофлоры недиагностируемых в обычной клинической практике.

Впервые, у больных СД выявлены и оценены нарушения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, свидетельствующие о декомпенсации и показывающие необходимость назначения в комбинированную терапию иммунокорректирующих средств.

Установлена корреляционная зависимость иммунологических показателей от продолжительности клинического процесса. На начальных стадиях заболевания (до 5 лет) происходит активация иммунопатологических механизмов, за счет вовлечения в реакции иммунологического реагирования различных звеньев иммунной системы. При продолжительности заболевания

более 10 лет возникают признаки истощения отдельных звеньев иммунитета, связанные с недостаточностью компенсаторных возможностей организма.

При изучении распределения HLA-антигенов I класса и специфичности DRB1, DQA1, DQB1 II класса у больных себорейным дерматитом впервые установлена диагностическая роль маркеров заболевания антигенов I класса A10 и A23.

На основе проведенных исследований разработана терапевтическая технология, включающая последовательное применение энтеросорбирующих, пробиотических средств «Энтеросгель», «Бифидум №791» и иммунокорректирующего рекомбинантного альфа-2 интерферона в комплексе с наружными средствами при десквамативных поражениях кожи.

Практическая значимость работы.

С помощью клинических, микробиологических, иммуногенетических методов исследования удалось расширить представление о характере нарушений микроэкологической системы организма при десквамативных поражениях кожи, выработать критерии диагностики, прогноза и обосновать детоксикационную, энтеросорбирующую, иммунокорректирующую и противовоспалительную терапию, направленную на профилактику рецидивов, предотвращение развития осложнений и повышение качества жизни больных.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У больных себорейным дерматитом обнаружены изменения количественного и качественного состава микробиоценоза кожи и кишечника, проявляющиеся высокой частотой колонизации сапрофитных представителей микрофлоры в очагах поражения, резким снижением анаэробов кишечника (бифидо - и лактобактерий, кишечной палочки, энтерококков и др.) и увеличением условно-патогенных микроорганизмов

кишечного тракта (золотистого стафилококка, клебсиеллы, грибов рода Кандида).

2. С помощью хромато-спектрометрии в крови выявляется высокое содержание маркеров анаэробных бактерий кишечника *Clostridium ramosum*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*. Высокий уровень маркеров отмеченных представителей кишечной микрофлоры в крови, равно как и возрастание бактериальной колонизации очагов поражения волосистой части головы, принимает участие в формировании патологических иммунных комплексов, поддерживающих наличия воспаления при десквамативных поражениях кожи.

3. У пациентов десквамативными поражениями кожи отмечается повышение интегральных показателей концентрации липополисахарида в общем кровотоке и недостаточность гуморального антиэндотоксинового иммунитета, что свидетельствует о развитии эндотоксиновой агрессии, этиологическими факторами которой могут быть различные условно-патогенные и сапрофитные представители бактерий кишечной микрофлоры.

4. У больных СД выявлено наличие хронической воспалительной реакции, в которой активно участвуют фагоциты, НК-клетки, CD4⁺-Т-хелперы, CD8⁺-Т-лимфоциты, а также антитела классов IgG и IgA. Обнаруженные изменения иммунограммы свидетельствуют о напряженности клеточного и гуморального звеньев иммунитета. У больных с распространенной формой СД преобладает достоверная активация нейтрофильных гранулоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и НК-клеток. Установлена зависимость иммунологических показателей между продолжительностью заболевания. Так на начальных стадиях заболевания – до 5 лет наблюдается гиперплазия ростка цитолитических CD8⁺ Т-клеток. При продолжительности болезни более 10 лет происходит истощение этой клеточной популяции, хотя оставшиеся CD8⁺ Т-клетки продолжают усиленно экспрессировать рецептор интерлейкина-2, активировать CD4⁺ Т-клетки и синтез IgG и IgA, что

характерно для хронического инфекционного воспаления эпителиальных покровов.

5. Проведенный анализ HLA –антигенов I класса и специфичности DRB1, DQA1, DQB1 II класса у больных СД позволяет предполагать существование генетической предрасположенности в формировании этого заболевания, а к числу вероятных маркеров можно отнести антигены I класса A10 и A23.

6. Разработанная новая комбинированная терапия с включением системных и наружных иммунокорректирующих средств, в сочетании с энтеросорбирующими и пробиотическими лекарственными препаратами сокращает продолжительность лечения, снижает риск развития осложнений, повышает эффективность терапии.

Апробация работы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях кафедры дерматовенерологии и клинической микологии ФУВ РГМУ с ККВД №23 (Москва РГМУ, 2003 - 2008), IV конгрессе педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)», 14-16 декабря, Москва, 2005г., юбилейной научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней, клинической микологии с курсом дерматокосметологии ФУВ РГМУ «Новое в дерматологии, венерологии, косметологии, посвященной 100-летию Университета», 21 октября, 2005г., V конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», 4-6 декабря, Москва, 2006г., Всероссийской научно-практической конференции «Дерматовенерология: наука и практика», Новосибирск, 16-17 марта 2006г., X Всероссийской конференции дерматовенерологов «Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях», 23-24 ноября 2006г., XXIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Проблемы реабилитации

в дерматовенерологии», Москва, 2007г., 7 Всероссийской научно-практической конференции «Социально-значимые заболевания дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика», Москва, 2007г., научно-практической конференции дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии», Москва, 2008г., Юбилейной конференции дерматовенерологов, посвященной 35-летию ККВД №23 и 15-летию кафедры дерматовенерологии и клинической микологии ФУВ РГМУ «Актуальные проблемы диагностики и терапии в дерматовенерологии», Москва, 2008г.

Публикации.

По материалам диссертации опубликованы 38 работ в Российских и зарубежных журналах, в том числе глава в руководстве для врачей под редакцией акад. РАМН Ю.К.Скрипкина, проф. Ю.С.Бутова «Клиническая дерматовенерология».

Внедрение результатов в практику здравоохранения.

Результаты исследования включены в курс лекций и практических занятий на кафедре дерматовенерологии и клинической микологии ФУВ РГМУ, внедрены в практику в 10, 18 и 23 ККВД г. Москвы, в медицинском центре «ДИАВАКС», кафедре детских инфекций РГМУ.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из разделов: введение, обзор литературы, собственные исследования, заключение, выводы.

Библиографический указатель включает 225 отечественных и зарубежных источников.

Работа иллюстрирована 26 таблицами и 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач в работе был использован широкий комплекс методов исследования, включающий:

- клинический анализ, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования;
- культуральный метод исследования биоциноза кожи волосистой части головы и кишечника;
- анализ микрофлоры кожи по липидным маркерам определялся методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Цельную кровь в количестве 0,05 мл высушивали при добавлении метанола и подвергали кислому метанолизу в 1 М HCl в метаноле. В результате реакции метанолиза жирные кислоты освобождаются в виде метиловых эфиров. Их двукратно экстрагировали 200 мкл гексана, высушивали и обрабатывали в 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80°C для получения триметилсилильных эфиров гидрокси-кислот. Смесь эфиров в количестве 1 мкл вводили в инжектор ГХ-МС системы AT-5973 Agilent Technologies (США). Для управления и обработки данных использовали штатные программы прибора. Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms Хьюлетт-Паккард. Масс-спектрометр - квадрупольный, с ионизацией электронами (70эВ) работал в режиме селективных ионов (SIM), при периодическом детектировании до 30 ионов в пяти интервалах времени.

Площади пиков маркеров на масс-фрагментограммах интегрировали автоматически по заданной программе с использованием внутреннего стандарта – тридейтеро-метилового эфира тридекановой кислоты (CD₃-C₁₃:0). Затем эти данные вводили в программу расчета, подготовленную в электронных таблицах EXCEL.

- анализ липидных веществ кожного сала получали путем кислого метанолиза мазков, снятых с кожи ватным тампоном, применяемым в

бактериологии. Наружную часть ваты снимали пинцетом и помещали в виал для метанолиза. Далее обрабатывали пробу вместе с ватой, как описано выше для случая анализа крови. ГХ-МС анализ проводили по тому же методу масс-фрагментографии с добавлением в программу сканирования ионов с массой 103, характерных для гомологического ряда триметилсилильных производных жирных спиртов и иона 129, общего для ряда целевых стеролов.

- определение концентрации эндотоксина и активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета исследовались методами: микро-ЛАЛ теста и иммуноферментным анализом «СОИС-ИФА». Клеточное звено антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) оценивали с помощью диагностической тест-системы «ЛПС-тест-ИФА», определяющего в мазках периферической крови процентное содержание ЭТ-позитивных полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и количество ПЯЛ, способных дополнительно связывать эндотоксин (ЭТ) *in vitro*;

- лазерную цитометрию, хемилюминесценцию, иммунодиффузию для оценки иммунного статуса. Количество клеток и фенотип лимфоцитов, относящихся к различным популяциям, а также молекулярные маркеры активации, зрелости и функциональной специализации клеток анализировали методом иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител и проточного лазерного цитофлуориметра FACSCalibur фирмы Becton Dickinson. Определение зрелых цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов и НК-клеток *ex vivo* проводили по содержанию внутриклеточного перфорина методом проточной лазерной цитофлуориметрии. О состоянии фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови судили по интенсивности фагоцитоза меченых флюоресцеином бактерий *E.coli* с последующей оценкой результатов на проточном лазерном цитофлуориметре. Функциональные ответы нейтрофилов на опсонизированный зимозан и ФМА измеряли по хемилюминесценции клеток. Концентрацию иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM определяли турбодиметрическим методом с помощью наборов

фирмы Human, иммуноглобулина IgE – иммуноферментным методом с помощью наборов «Диа Плюс», циркулирующие иммунные комплексы – турбодиметрическим методом по скорости образования агрегатов в 3% и 4% полиэтиленгликоле;

- HLA-антигены I класса устанавливали в стандартном и удлиненном микролимфоцитотоксическом тестах. Для типирования специфичности DRB1, DQA1, DQB1 II класса использовали наборы HLA-ДНК-Тех (фирма «НПФ ДНК-Технология»);
- статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения – точного метода Фишера и t- критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных.

Результаты исследований.

Под нашим наблюдением находилось 320 человек в возрасте от 14 до 68 лет, из них 208 мужчин (65%) и 112 женщин (35%), с длительностью заболевания от 1 года до 20 лет.

У 235 пациентов (73,4%) были выявлены сопутствующие заболевания, причем в 66,2% случаев относящиеся к категории хронических очаговых инфекций в виде гастрита, панкреатита, дискинезии желчного пузыря, холецистита.

По клиническим нозологиям больные были распределены следующим образом: у 146 (45,6%) пациентов был диагностирован себорейный псориаз, у 174 (54,4%) - себорейный дерматит. По характеру клинической картины выделяли 2 разновидности СД: 79 пациентов с клиническими признаками жирной себореи, 95 – сухой себореи.

Излюбленной локализацией себорейного псориаза у наблюдавшихся пациентов были участки на коже волосистой части головы, носогубных складок, заушных складок, слуховых проходов. Границы высыпаний отчетливо выражены, отмечалось шелушение с желтоватым оттенком и

гиперемической каймой (ободок Пильнова). Диагностическая триада в виде стеаринового пятна, псориатической пленки и кровяной росы (феномен Ауспитца) при поскабливании воспроизводилась.

Характерными зонами поражения у пациентов себорейным дерматитом с клиническими признаками жирной себореи являлись участки кожи волосистой части головы, лица, ушных раковин, заушных складок, передние и боковые поверхности туловища. Очаги розового или красноватого цвета с шелушением в виде обильных желтоватых чешуек, самопроизвольно отделяющихся. Из субъективных жалоб больные жаловались на выраженный зуд, повышенную сальность волос, стянутость кожи.

Зоной поражения у больных СД с признаками сухой себореи была кожа волосистой части головы, лба, носогубного треугольника, ушных раковин, передней поверхности груди, межлопаточной области. Пораженная кожа сухая с серо-желтыми отрубевидными чешуйками, легко отделяемыми при поскабливании.

Из 320 находившихся под нашим наблюдением 126 человек (39,4%) не получали предшествующего лечения, у 194 остальных (60,6%) имела место терапия с использованием наружных лечебных средств: шампуней - у 136 (70,1%), наружных кортикостероидных мазей - у 38 (19,5%), кератолитических препаратов - у 12 (6,2%) и средств народной медицины - у 8 (4,2 %).

С целью выявления микробиологических и иммунологических изменений у больных десквамативными поражениями кожи был проведен комплекс лабораторных методов исследования. Методы исследования подбирались таким образом, чтобы можно было раскрыть патогенетические механизмы формирования десквамативных заболеваний кожи.

Исследования проводились в лабораториях: онтогенеза и коррекции системы интерферона (руководитель – проф. В.В. Малиновская), активации иммунитета (руководитель – проф. Р.И. Атауллаханов), академической группы академика РАМН Ю.Ф.Исакова научного центра сердечно-

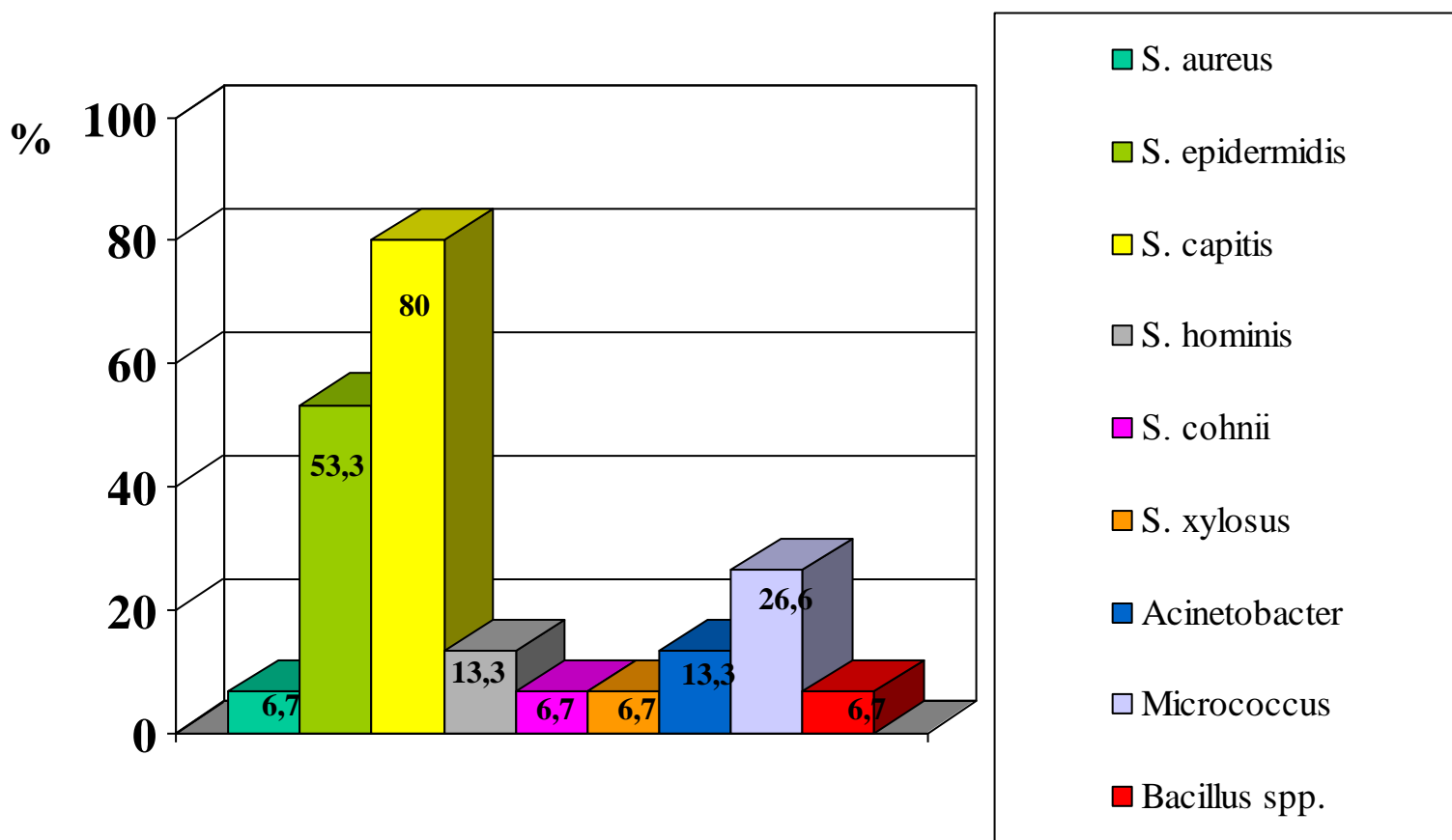
сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, микробиологии (руководитель – проф. А.Ф. Мороз), секторе иммунокоррекции лаборатории иммунологии НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (руководитель – проф. В.С. Сускова), институте общей и клинической патологии КДО РАЕН (директор - д.м.н. М.Ю. Яковлев).

Проведенное комплексное обследование позволило нам уточнить вопросы этиологии и патогенеза десквамативных поражений кожи, позволяющие по-новому представить патогенез этих заболеваний и выработать тактику к совершенствованию терапии.

Результаты проведенных исследований позволили выявить у больных себорейным дерматитом грубые изменения, как в количественном, так и в качественном составе микробиоценоза кожи волосистой части головы (рис.1).

Рисунок 1.

Частота высева (%) микрофлоры пораженных участков волосистой части головы у больных десквамативными поражениями кожи.



Сущность этих изменений в том, что в зоне себорейных поражений неизменно возрастает число *S. capitis* и *S. epidermidis* в 80% посева ($\log 4,91 \pm 1,18$ КОЕ/см²) и в 53,3% ($\log 3,81 \pm 0,89$ КОЕ/см²) соответственно. С меньшей частотой (26,6%), но довольно с высокой степенью обсемененности ($\log 4,79 \pm 1,88$ КОЕ/см²) на пораженных участках кожи волосистой части головы присутствуют *Micrococcus* и *Acinetobacter* (13,3%) – типичные оппортунистические патогены. Патогенный стафилококк (*S. aureus*) в наших исследованиях у взрослых больных себорейным дерматитом встречался лишь в единичных случаях (6,7%). Обращает на себя внимание, что среди представителей микрофлоры пораженных участков кожи довольно в высоком проценте случаев или высокой степенью обсемененности высевались, так называемые «добавочные и случайные» виды для микрофлоры здоровой кожи, а именно - *S. capitis*, *Micrococcus* и *Acinetobacter*, т.е. имели место количественные и качественные изменения микрофлоры – дисбактериоз.

При сравнительном анализе частоты посева (%) и степени обсемененности (\log КОЕ/см²) микрофлорой пораженных участков волосистой части головы у больных себорейным дерматитом в зависимости от распространенности патологического процесса существенных различий мы не выявили. Однако обращает внимание, что при себорейном дерматите только волосистой части головы доминирующее место среди выделенной микрофлоры занимают *S. capitis* (85,7%) и *Micrococcus spp.* (42,8%). В то время, как при распространении патологического процесса и на кожу лица существенно возрастает частота посева *S. epidermidis* с 42,8 до 62,5%, а *Micrococcus spp.* колонизирует пораженные участки кожи волосистой части головы у этих больных лишь в единичных (12,5%) случаях. То есть, в распространении патологического процесса с кожи волосистой части головы на кожу лица определенную роль играет не только рост отдельных видов микроорганизмов, но и степень обсемененности кожи волосистой части головы, в частности *S. capitis*. Более существенные различия в составе микрофлоры и степени обсемененности пораженных участков кожи головы

были выявлены в зависимости от варианта течения себореи. В группе больных СД с признаками жирной себореи, чаще, чем у больных сухой себореей, на пораженных участках кожи волосистой части головы присутствовал *S. epidermidis* (у 71,4% больных вместо 37,5% при сухой себорее), *S. capitis* (у 92,8% вместо 68,7%) и *Micrococcus spp.* (у 42,8% вместо 12,5%), а *Acinetobacter spp.* в 28,4% случаев высевался только у больных жирной себореей.

Таким образом, если себорейный дерматит протекает с признаками сухой себореи без изменений на коже и воспалительного процесса, повышения уровня секреции и качественного состава кожного сала, бактериальная микрофлора пораженных участков кожи практически соответствует микрофлоре здорового человека, за исключением высокой частоты роста (у 68,7% больных) и степени обсемененности ($3,9 \pm 0,7$ КОЕ/см²) *S. capitis*. При СД с клиническими признаками жирной себореи, имеет место более высокая частота обсеменения пораженных участков волосистой части головы не только *S. capitis* и *S. epidermidis*, но и *Micrococcus spp.* и *Acinetobacter spp.*, что может свидетельствовать в пользу участия в этиопатогенезе развития СД с признаками жирной себореи не только дрожжеподобных липофильных грибов, как установлено многочисленными исследованиями, но и бактериальной микрофлоры - в частности рост и высокая степень обсемененности пораженных участков *S. capitis*, *Micrococcus spp.* и *Acinetobacter spp.*, так называемыми «случайными» видами у здоровых лиц.

Очевидно, что в условиях дисбиотических нарушений в коже волосистой части головы создаются условия для образования и действия биологически активных веществ, обеспечивающих прогрессирование патологического процесса, распространения его на кожу лица. Известно, что при дисбактериозе нарушается одна из главных функций нормальной микрофлоры – ее антагонистическая активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов.

При изучении микрофлоры кишечника в 60% случаев снижалось содержание в испражнениях бифидобактерий и энтерококков, причем, бифидобактерии в испражнениях больных в 28% случаев обнаруживались в концентрациях, менее чем 10^6 КОЕ/гр. (при норме 10^9 - 10^{10} КОЕ/гр.), а энтерококки – в 36% случаев (при норме 10^7 - 10^8 КОЕ/гр.) (табл.1). Также снижалась концентрация в фекалиях кишечной палочки (76%) и, особенно – бактериоидов (log КОЕ/гр. которых составил в среднем $2,25 \pm 0,56$, при норме 9-10 КОЕ/гр.). У 92% больных существенно снижалось содержание лактобактерий (в среднем до $\log 3,55 \pm 0,88$ КОЕ/гр., при норме 7-8 КОЕ/гр.), в том числе, в 40% случаев log концентрации лактобактерий был ниже, чем 10^4 КОЕ/гр. Аналогичные изменения в количественном содержании в фекалиях имели место и в отношении *Clostridium* spp. (H_2S+ , Lec-), которые высевались лишь в 12% случаев, а log концентрации составлял в среднем $1,1 \pm 0,1$ КОЕ/гр. (при норме 7-8 КОЕ/гр.). Из представителей условно-патогенной микрофлоры у большинства больных высевался *Staphylococcus* spp. (72%) и грибы рода Кандида (60%) со средним log концентрации в пределах допустимой нормы, однако, у 24% больных высевался золотистый стафилококк, у 12% - клебсиеллы и у 16% - грибы рода Кандида в концентрациях превышающих норму (более 10^4 КОЕ/гр.).

Таблица 1.

Микрофлора кишечника у больных себорейным дерматитом (n=25).

Микрофлора кишечника	К-во больных, у которых log (КОЕ/гр.)		M±SD log (КОЕ/гр.)	Норма log (КОЕ/гр.)
	норма	снижен		
Bifidobacterium spp	10(40%)	15(60%)	6,25±1,56	9-10
Lactobacterium spp	2(8%)	23(92%)	3,55±0,88	7-8
Bacteroides spp	6(24%)	18(72%)	2,25±0,56	9-10
Enterobacterium	11(44%)	11(44%)	6,20±1,55	7-8
E. coli (lac+/hem-)	3(12%)	19(76%)	5,50±1,37	7-8
E. coli (сумма)	7(28%)	16(64%)	5,53±1,38	7-8
Enterococcus spp	9(36%)	15(60%)	4,40±1,1	7-8

P<0,05

При изучении дисбиотических изменений микрофлоры кишечника в зависимости от распространения процесса у больных десквамативными поражениями кожи волосистой части головы степень выраженности дисбиотических изменений микрофлоры кишечника с вовлечением в патологический процесс кожи лица и кожи головы становятся более выраженными. В этой группе больных уровень концентрации бифидобактерий, E. coli lac+/hem был достоверно ниже по сравнению с группой пациентов с локализацией клинических проявлений на лице.

При сравнительном анализе выраженности дисбиотических изменений в зависимости от варианта течения заболевания, концентрация Lactobacterium spp., Bacteroides spp., Clostridium spp. (H₂S+, Lec-) и Enterococcus spp. в группе больных с признаками жирной себореи присутствовали у больных в меньшем проценте случаев и в более низких концентрациях, чем у больных с

признаками сухой себореи. Также частота высева в этой группе *Enterococcus spp.* была снижена на 3-4 порядка от нормы.

При исследовании микрoэкологического статуса организма методом масс-спектрометрии были выявлены существенные нарушения количественного и качественного состава микрофлоры тонкого кишечника, главным образом его пристеночного слоя (табл.2).

Таблица 2.

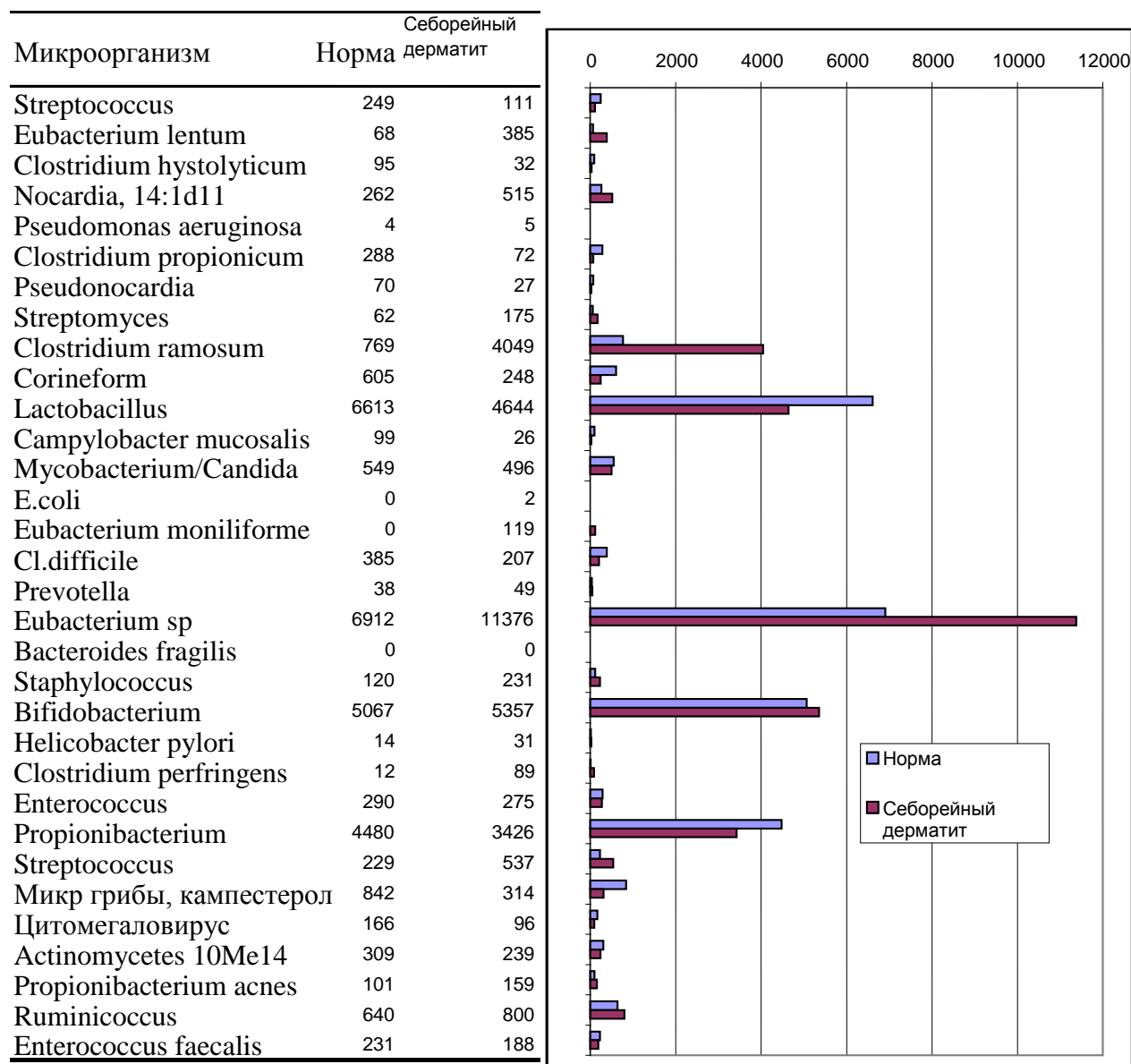
**Результаты исследования микробных маркеров в крови больных СД
методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (n=22).**

Микроорганизмы	Количество больных, у которых содержание микроорганизмов в тонком кишечнике (кл/гх10 ⁵), по сравнению со средними показателями для здоровых лиц:			
	повышено	кратность повышения	снижено	кратность снижения
Bifidobacterium	7(31,8%)	1,2	15(68,2%)	1,4
Lactobacillus	1(4,6%)	1,1	21(95,4%)	2,1
Enterococcus	11(50%)		11(50%)	
Enterococcus faecalis	8(36,4%)		14(63,6%)	
Eubacterium sp.	12(54,5%)		10(45,5%)	
Eubacterium lentum	22(100%)	4,8	-	-
Eubacterium moniliforme	13(59,1%)	-	норма 0	-
Bacteroides ruminicola	5(22,7%)		17(77,3%)	
Fusobacterium/Haemophylus	16(72,7%)	-	норма 0	
Clostridium propionicum	7(31,8%)		15(68,2%)	
Clostridium difficile	-	-	22(100%)	1,9
Clostridium hystolyticum	7(31,8%)	17,6	15(68,2%)	4,5
Clostridium ramosum	21(95,4%)		1(4,6%)	
Clostridium perfringens	21(95,4%)		1(4,6%)	
Actinomycetes	7(31,8%)	11,2	15(68,2%)	1,8
Actinomycetes 10Me14	10(45,4%)	5,48	12(54,5%)	2,2
Streptomyces	16(72,7%)	2,9	6(27,3%)	15
Nocardia, 14:1d11	15(68,2%)		7(31,8%)	
Nocardia asteroides	15(68,2%)	1,7	7(31,8%)	1,8
Pseudonocardia	6(27,2%)		16(72,7%)	
Malassezia, h18	18(81,8%)	3,8	4(18,2%)	1,2
Mycobacterium/Candida	12(54,5%)		10(45,4%)	
Микр грибы, ситостерол	1(4,6%)		21(95,4%)	
Микр грибы, эргостерол	14(63,6%)		8(36,4%)	
Pseudomonas aeruginosa	15(68,2%)		7(31,8%)	
Acinetobacter	14(63,6%)		8(36,4%)	
Bacillus cereus	14(63,6%)		8(36,4%)	
Flavobacterium	12(54,5%)	-	норма 0	-
Porphyromonas	12(54,5%)	-	норма 0	-
Ruminicoccus	12(54,5%)	-	норма 0	-
Campylobacter mucosalis	7(31,8%)		15(68,2%)	
Staphylococcus	21(95,4%)		1(4,6%)	
Staphylococcus intermedius	10(45,4%)		12(54,5%)	
Rhodococcus	10(45,4%)		12(54,5%)	
Streptococcus	15(68,2%)		7(31,8%)	
Propionibacterium acnes	5(22,7%)		17(77,3%)	
Corineform	-	-	22(100%)	2,3
Actinomadura	-	-	22(100%)	
Prevotella	10(45,4%)		12(54,5%)	

Для наглядности, результаты (усредненные) в сопоставлении с контролем приведены на рисунке 2.

Рисунок 2.

Диаграмма и таблица изменений численности части микробиоты кишечника, типичных для себорейного дерматита.



Дисбиотические изменения количественного состава основных представителей облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и др.) имели такую же направленность, как и при дисбактериозах другой этиологии. Более чем в половине случаев (68,2%) имело место снижение количества *Bifidobacterium*, у 50% больных – *Enterococcus*, в том числе в 63,6% случаев - *Enterococcus faecalis*. Однако обращает внимание, что при

данной патологии, практически у всех больных (95,4%) существенно (в среднем в 2,1 раза) снижено количество *Lactobacillus*, которые в тонкой кишке в кооперации с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном колонизационной резистентности. В процессе нормального метаболизма *Lactobacillus* способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим, другие вещества с антибиотической активностью в отношении представителей УПМ. *Lactobacillus* отводится также иммуномодулирующая роль, в том числе стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов и др.

Из других представителей анаэробной симбиотической флоры тонкого кишечника, более чем в половине случаев (54,5%) повышалось количество *Eubacterium* spp. Причем, у всех больных (100%) существенно (в среднем в 4,8 раза) повышалось количество *Eubacterium lentum*, а в 59,1% случаев – тонкий кишечник был заселен *Eubacterium moniliforme*, которые у здоровых лиц в тонком кишечнике практически не встречаются. Одновременно с этим, количество анаэробных неспорообразующих микроорганизмов – *Bacteroides* снижалось, в том числе у большинства больных (77,3%) за счет *Bacteroides ruminicola* и в 72,7% случаев тонкий кишечник был обсеменен представителем анаэробной микрофлоры толстого кишечника – *Fusobacterium/Naemophylus*, липидные маркеры которых в крови здоровых лиц не выявляются. В исследуемой группе больных были обнаружены изменения количественного и качественного состава клостридий: у большинства пациентов (68,2%) снижалось количество *Clostridium propionicum* и у всех больных (100%) в среднем в 1,9 раза – *Clostridium difficile*. Изменения количественного содержания *Clostridium histolyticum* были не однотипными, а именно – в 31,8% случаев обсеменение тонкого кишечника было значительным и в среднем в 17,6 раза превышало нормальные значения, в то время как у большинства больных (68,2%) содержание их было сниженным по сравнению со здоровыми лицами в 4,5

раза. Обращает также внимание, что практически у всех больных (95,4%) тонкий кишечник был значительно обсеменен *Clostridium ramosum* и *Clostridium perfringens*. Из представителей условно-патогенных микроорганизмов помимо *Clostridium* у большинства больных показатель обсемененности тонкого кишечника (кл/гх10⁵) был повышен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (68,2%), *Acinetobacter* (63,6%), *Bacillus cereus* (63,6%). Кроме того, более чем в половине случаев (54,5%) пристеночный слой тонкого кишечника был заселен *Flavobacterium*, *Porphyromonas* и *Ruminococcus*, липидные маркеры которых в крови здоровых лиц не выявляются. Из представителей кокковой флоры, практически у всех больных (95,4%) количественное содержание *Staphylococcus* и в 68,2% случаев *Streptococcus* было повышенным.

Значительные дисбиотические изменения в тонком кишечнике у больных себорейным дерматитом имели место и в отношении количественного и качественного состава грибковой микрофлоры. У большинства больных выявлялось повышенное содержание лучистых грибов – *Actinomycetes* и, в частности рода *Streptomyces* (72,7%) и *Nocardia*, в том числе *Nocardia asteroides* (68,2%).

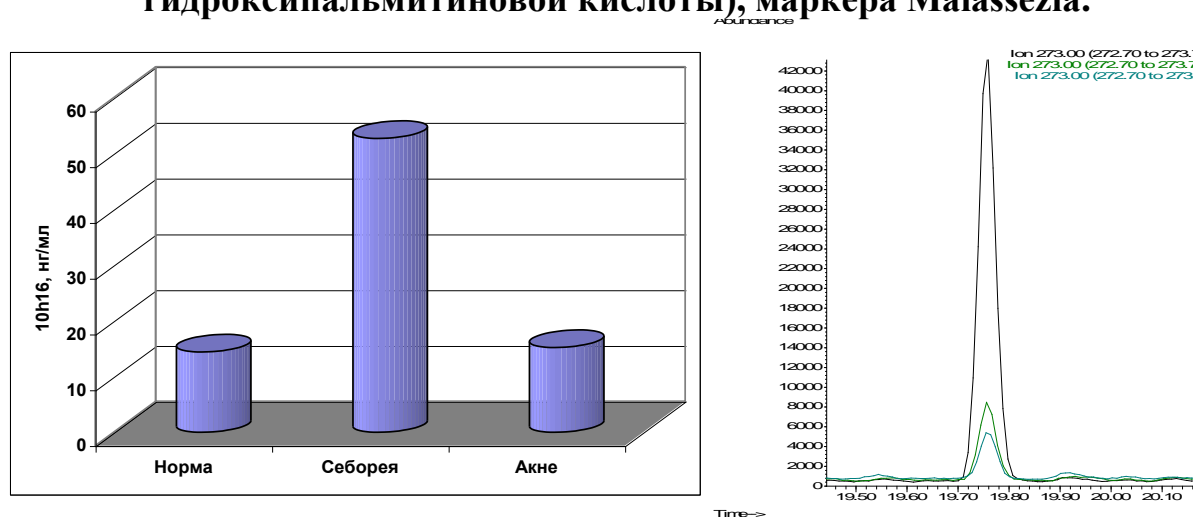
Для выяснения участия дрожжеподобных грибов *Malassezia* в инфицировании кожи при себорейном дерматите была предпринята попытка поиска его маркеров при культивировании на искусственной твердой среде с различными липидными добавками.

В большинстве случаев (81,8%) в крови больных обнаруживались маркеры грибов *Malassezia*, h18, обсеменение тонкого кишечника которыми повышалось в 3,8 раза по сравнению с нормой для здоровых лиц. Практически у всех больных (95,4%) содержание микрогрибков, ситостерол было сниженным, а эргостерол – в 63,6% случаев повышенным, количество коринебактерий (*Corynebacterium*) у всех больных снижалось в 2,3 раза и у большинства больных (77,3%) имело место снижение количества *Propionibacterium acnes*.

При СД в капиллярной крови с кожи головы (n=10), равно как и в кожном сале (n=15), получен устойчиво повышенный уровень его содержания 52,7 нг/мл в среднем. Измерения проведены одним методом в количественно сопоставимом режиме при биологической воспроизводимости 20% относительных. Этот опыт убедительно показывает, что в случае себорейного дерматита дрожжи *Malassezia* можно рассматривать в качестве одного из инфекционных агентов (рис. 3).

Рисунок 3.

Среднее значение маркера дрожжей *Malassezia* в кожном сале при себорее и акне. Справа – вид селективной хроматограммы 10h16 (10-гидроксипальмитиновой кислоты), маркера *Malassezia*.



Таким образом, методом масс-спектрометрии нами получены новые данные, позволяющие рассматривать себорейный дерматит как своеобразную форму хронической инфекции, обусловленную ассоциацией различных условно-патогенных бактерий и грибов. Это заключение сделано на том основании, что у всех больных СД в зоне поражения обнаружен чрезмерный рост отдельных микроорганизмов и создаются благоприятные условия для образования множества токсических метаболитов, которые по общепринятым представлениям, несомненно, оказывают повреждающее действие на биологические мембраны.

Кроме того, аналогичные изменения, у этих больных, возникают и в биоцинозе кишечника, формируется пролонгированное состояние

эндотоксинемии с фиксацией эндотоксинов на клетках кожи, что в конечном итоге приводит к хроническому воспалению, в том числе и за счет включения кожи в иммунопатологический процесс.

Для определения эндотоксинемии нами оценивались показатели эндотоксина у больных десквамативными заболеваниями кожи. Было выявлено увеличение интегральных показателей концентрации ЛПС в общем кровотоке у больных СП и СД ($1,95 \pm 1,4$) и ($1,45 \pm 0,67$) соответственно при норме (0-1 EU).

При изучении гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета выявлено снижение титров антител к гликолипиду хемотипа Re и к ЛПС *Escherichia coli* O14 с общим антигеном у больных СП на 30% ($138,3 \pm 33,2$) и 35% ($259,4 \pm 72,4$) соответственно, у больных СД на 26% ($146,8 \pm 57,1$) и 37% ($251,0 \pm 40,7$) соответственно.

Проведенный анализ средних показателей концентрации антибактериальных антител в исследуемых группах показал, что для пациентов СП характерны следующие изменения: увеличение концентрации АТ к стафилококку и бактероидам и синегнойной палочке, на фоне снижения концентрации АТ к пневмококку, *E.coli*, клебсиелле и гликолипид (ГЛП) (табл.3).

Таблица 3.

Средние показатели антибактериальных антител в плазме крови у больных СП и СД до лечения.

Антигены	Концентрация антибактериальных антител у б-х СП (мкг/мл) n=11 M±m	Концентрация антибактериальных антител у б-х СД (мкг/мл) n=9 M±m	Контроль
Гликолипид	2,7±1,94	3,0±1,7	4,64 ±0,13
Кишечная палочка	4,8±3,72	6,6±2,9	6,2 ±2,8
Синегнойная палочка	11,1±8,4	13,8±7,7	6,36 ±1,45
Протей	8,3±5,08	13,7±4,5*	7,52 ± 4,0
Стафилококк	10,2±4,9	7,2±2,1	6,47±0,35
Кандида Albicans	53,2±31,3	67,5±35,1	54,18 ±2,37
Бактероиды	6,18±3,67*	7,6±4,7*	1,76±0,44
Клебсиелла	13,0±7,7	13,7±4,3*	22,0±5,7
Бифидум	1,76±1,3	1,6±1,1	1,44±0,6
Пневмококк	10,5±5,9	15,8±4,5	13,6±0,9

*p<0,05

Для больных СД преимущественно изменения проявлялись в увеличении уровня концентрации АТ к кандиде Albicans, синегнойной палочке, протее, а также к бактероидам, с уменьшением концентрации АТ к ГЛП, клебсиелле и кишечной палочке.

Таким образом, у пациентов десквамативными поражениями кожи отмечается увеличение показателей концентрации ЛПС, снижение активности гуморального антиэндотоксинового иммунитета, что свидетельствует о развитии эндотоксинемии, этиологическими факторами которой могут быть различные условно-патогенные и сапрофитные представители бактерий кишечной микрофлоры.

При изучении иммунного статуса больных СД выявляются существенные нарушения в характере иммунологического реагирования: у

70% и 50% больных количество моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов было выше, уровень спонтанной хемилюменинценции, хемилюменинценции индуцированной зимозаном и индуцированной ФМА хемилюменинценции оказался выше нормы на 75%, 60% и 50% соответственно (табл.4).

Таблица №.4. Достоверные изменения в показателях иммунного статуса, характерные для группы СД в целом (n=20).

Показатель	единица измерения	Норма	Среднее значение	Стандартное отклонение	Частота превышения нормы, процент
Палочкоядерные нейтрофилы	<i>кл./мкл</i>	40 - 300	375	284	50
Моноциты	<i>кл./мкл</i>	100 - 400	521	237	70
NK-клетки CD3-16+ /56+	<i>кл./мкл</i>	170 - 400	406	166,2	45
Активированные NK-клетки (эспрессирующие HLA-DR-молекулы)	<i>% от NK-клеток</i>	5 - 16	22	14	60
Фенотип NK-клеток CD3-16+56-	<i>% от NK-клеток</i>	2 - 10	22	11	90
CD4+25+ Т-лимфоциты, эспрессирующие рецепторы к IL2	<i>% от CD4-клеток</i>	14 - 20	35	12	90
CD8+ Т-лимфоциты (эспрессирующие рецепторы к IL2)	<i>% от CD8-клеток</i>	1 - 4	5,1	4,3	45
Незрелые Т-лимфоциты CD3+4+8+	<i>% от лимфоцитов</i>	0 - 2	2,2	2,1	45
Хемилюминесценция нейтрофилов спонтанная	<i>имп./мин на мкл крови</i>	0 - 350	471	165	75
Хемилюминесценция нейтрофилов, индуцированная зимозаном	<i>имп./мин на мкл крови</i>	3500 - 9000	9629	3695	60
Хемилюминесценция нейтрофилов, индуцированная ФМА	<i>имп./мин на мкл крови</i>	4000 - 10000	10000	4764	50
Иммуноглобулин G	<i>мг%</i>	700 - 1100	1140	195	65
Иммуноглобулин E	<i>мг%</i>	0 - 120	133	219	29
p<0,01					

Нарушения в субпопуляции состава Т-клеток сопровождались активацией естественных киллеров на 45% и активированных NK-клеток, экспрессирующих HLA-DR-молекулы на 65% и резким увеличением фенотипа NK-клеток CD-16+56+ на 90%, что является характерными признаками хронической инфекции.

Анализ некоторых показателей гуморального звена иммунитета показал, что у 65% больных повышалось содержание IgG в крови, что свидетельствует об усиленной продукции антител в течение длительного времени. В то же время у 90% больных отмечалась усиленная экспрессия молекул CD25 (α -цепь рецептора интерлейкина-2) на CD4⁺Т-клетках, что свидетельствует об активной фазе инфекционно-воспалительного процесса.

Были исследованы изменения иммунного статуса в зависимости от степени выраженности клинических проявлений. Больных распределили на 2 группы: с обычными признаками неосложненного СД – десквамацией и зудом (1 группа – 12 человек), и наличием эритемы, наряду с десквамацией и зудом (2 группа – 8 человек).

Увеличение площади распространения у больных СД коррелировало с достоверно более высоким уровнем экспрессии молекул HLA-DR на CD4⁺ Т-хелперах ($p=0,008$), CD8⁺ Т-клетках ($p=0,06$) и NK-клетках ($p=0,08$). Также на 60% ($p=0,02$) увеличена функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов и достоверно повышена цитолитическая активность комплемента ($p=0,02$).

Для изучения корреляционных связей между клиническими и иммунологическими показателями нами был изучен иммунный статус у больных СД в зависимости от продолжительности заболевания. Больные были распределены на 3 группы: с длительностью заболевания от 1 до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет.

У больных со сроком заболевания до 5 лет происходит активация иммунной защиты в виде накопления CD8⁺ Т-лимфоцитов, содержащих в цитоплазме киллерный белок перфорин.

С увеличением длительности заболевания более 10 лет происходит истощение активированных звеньев иммунитета на фоне дополнительной компенсаторной активации экспрессии рецепторов интерлейкина-2 (CD25) на CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетках и существенного нарастания продукции IgG и IgA, что характерно для хронического инфекционного воспаления эпителиальных покровов. Нами было проведено сравнение иммунологических сдвигов у больных СД, имевших сопутствующие заболевания ЖКТ, с больными СД без сопутствующих заболеваний ЖКТ, что показало отсутствие корреляционных связей описанных выше изменений иммунограмм.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарастании изменений иммунограмм в зависимости от степени выраженности клинических симптомов болезни. В то же время динамика иммунологических показателей находится в корреляционной зависимости от продолжительности клинического процесса. Очевидно, что на начальных стадиях заболевания (до 5 лет) происходит активация иммунопатологических механизмов, за счет вовлечения в реакции иммунологического реагирования различных звеньев иммунной системы. При продолжительности заболевания более 10 лет возникают признаки недостаточности отдельных звеньев иммунитета, связанные с недостаточностью компенсаторных возможностей организма.

При исследовании полиморфизма генов системы HLA I класса и специфичности DRB1, DQA1, DQB1 II класса у пациентов себорейным дерматитом была выявлена, ассоциативная связь с конкретными антигенами HLA I класса A10 и A23. Степень относительного риска (RR) составила 2,7 и 8,0 по данным антигенам, что свидетельствует о положительной ассоциации признака с заболеванием СД.

Изучение связей между антигенами системы HLA-I класса и СД по локусу В корреляций не выявил.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что самым распространенным в локусе DRB1 являются антигены DRB1(4), (13) и (15). В

локусе DQA1 с высокой частотой обнаруживаются гаплотипы DQA1 (501) и DQA1 (102). С наибольшей частотой 55% в локусе DQB1 встречается DQB1 (602).

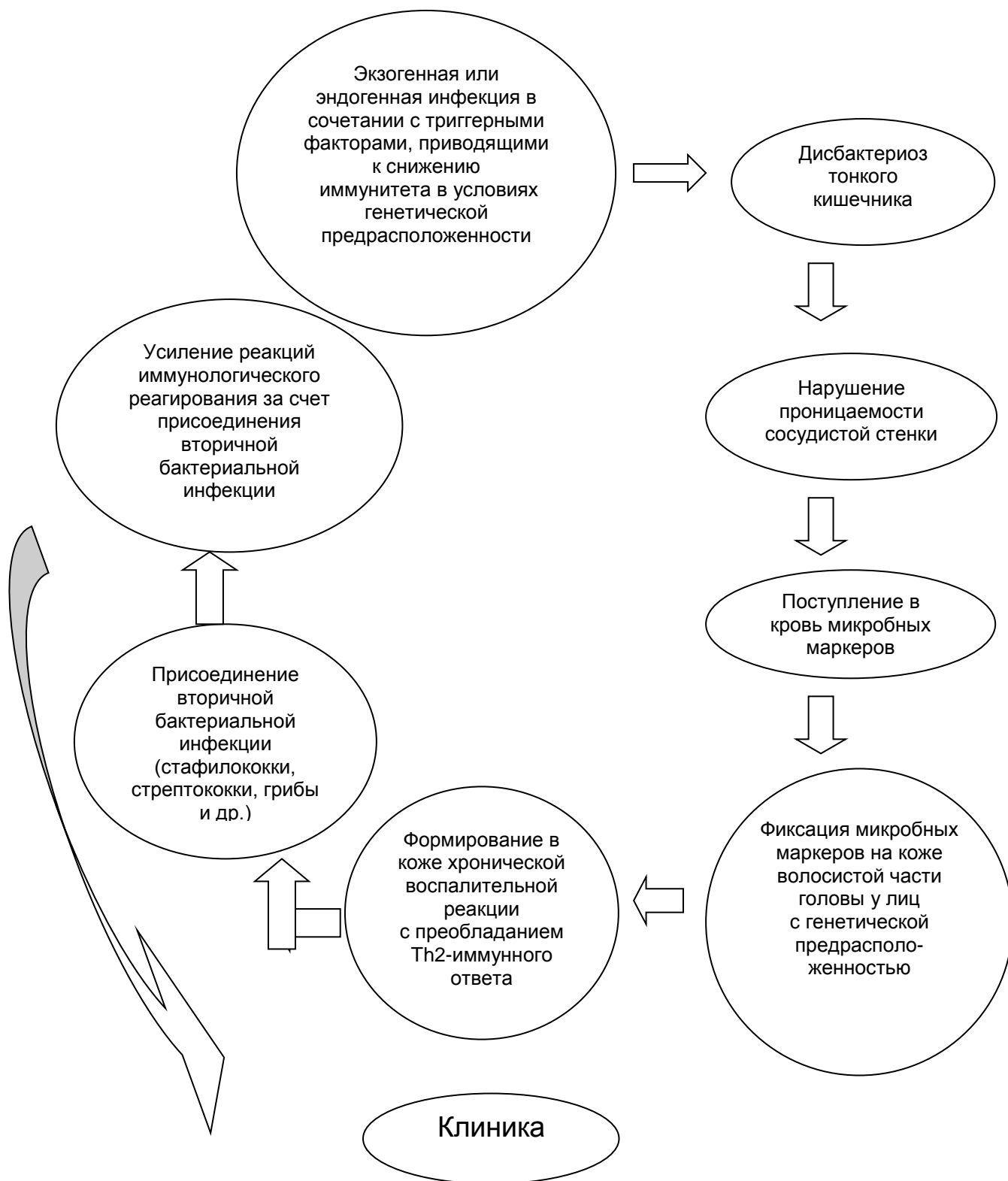
При изучении достоверной связи исследуемых HLA специфичности II класса статистически значимая взаимосвязь аллелей локусов установлена не была.

Таким образом, в результате наличия ассоциативных связей системы HLA I класса с СД, заболевание следует рассматривать как генетически детерминированное.

Таким образом, изучение клинических особенностей десквамативных поражений кожи волосистой части головы, микробиологического пейзажа, типа иммунного реагирования, полиморфизма генов HLA позволяют по-новому оценить патогенез этих заболеваний, в основе которых лежит хронический воспалительный процесс.

На рисунке 4 мы попытались представить, как происходит формирование, основных звеньев патогенеза десквамативных поражений кожи волосистой части головы, и в частности себорейного дерматита, представляющие собой сложные закономерные этапы последовательности процессов, приводящих к формированию типичной клинической картины заболеваний.

**Основные звенья патогенеза десквамативных поражений
кожи волосистой части головы.**



В представленной схеме патогенеза в качестве пускового момента выступают микробные антигены как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В одном случае это могут быть грибы из рода *Malassezia*, в других – клостридии, зубактерии, актинобактерии и другие, в условиях прогрессирования дисбактериоза, на что указывает снижение лакто- и бифидобактерий и увеличение условно-патогенной флоры.

Очевидно также, что появление в крови бактериальных антигенов в крови реализуется в условиях повышенной проницаемости сосудистой стенки, чему способствует снижение антибактериальных антител в крови, вследствие чего в общем кровотоке возрастает концентрация эндотоксина и реализуется механизм эндотоксиновой агрессии, исходом которой будет фиксация бактериальных антигенов на субстрате кожи волосистой части головы, что очевидно возможно в условиях генетической предрасположенности.

В любом случае появление бактериальных антигенов в коже, а затем и образование антигенных комплексов по типу бактериальные антигены – собственные белки кожи, обеспечивает включение кожи в иммунопатологический процесс, возникает хроническая воспалительная реакция с преобладанием Th-2 иммунного ответа. Очевидно также, что по ходу воспалительной реакции высока вероятность дополнительного (вторичного) инфицирования стафилококками, стрептококками, другими условно-патогенными микроорганизмами, что, несомненно, приводит к усилению реакций иммунологического реагирования. Так создается патологический круг, где ведущим пусковым фактором выступает инфекция в условиях генетической предрасположенности. Придавая столь большое значение инфекционному фактору в патогенезе десквамативных заболеваний кожи волосистой части головы мы ни в коем случае не относим эти заболевания к инфекционным в общепринятом смысле. Роль инфекционного агента берут на себя условно-патогенные микробы (клостридии,

ацинетобактерии, грибы рода *Malassezia* и другие), обладающие рецепторами родственными к белкам кожи волосистой части головы, способные образовывать антигенные комплексы.

Исходя из представленной нами гипотезы патогенеза становится очевидным, что для обеспечения эффективной терапии десквамативных заболеваний кожи волосистой части головы в высшей степени обосновано применять, прежде всего, этиотропные препараты, направленные на подавление бактериальной флоры, на восстановление нормального биоциноза кишечника и очагов поражения, на снижение факторов эндотоксиновой агрессии, подавление реакций иммунного воспаления, с одновременным усилением реакций иммунологического реагирования (иммунокорректоры) с целью элиминации факторов бактериальной агрессии.

Таким образом, все выше перечисленные направления лечебных мероприятий позволили нам обосновать для терапии десквамативных поражений кожи следующие лекарственные средства: гептрал, «Энтеросгель», «Бифидум №791» БАГ жидкий концентрат, настойка пустырника, две лекарственные формы виферона (суппозитории и гель).

Под нашим наблюдением находились 65 пациентов получавшие различные виды терапии.

30 пациентов десквамативными поражениями кожи из них 17 пациентов себорейным псориазом и 13 себорейным дерматитом получали комбинированную терапию с учетом всех выше перечисленных лекарственных средств.

Остальные 35 (19 больных- СП и 16 - СД) находились на традиционной схеме лечения: сосудистые препараты, седативные и витаминные комплексы.

Наружно все больные, находившиеся на комбинированной и традиционной терапии, получали антимикотические и кератолитические средства в виде шампуней. Продолжительность лечения составила 21 день.

В результате проведенного комплексного лечения средние показатели концентрации ЭТ в общем кровотоке у пациентов десквамативными

поражениями кожи остались, без каких либо существенных изменений. Но интегральные показатели гуморального звена иммунитета АЭИ титр антител к ЛПС E. Coli 014(ОАО) и титр антител к Re-гликолипиду в обеих группах наоборот имели тенденцию к нормализации на 20% и 19% при СП соответственно, при СД на 15% и 4,5% соответственно (табл. 5).

Таблица 5.

Средние показатели концентрации ЭТ в плазме крови и активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у больных десквамативными поражениями кожи до и после лечения комбинированной терапией (n=20).

Нозология	Концентрация ЛПС, в ЕU/мл		Титр антител к ЛПС E. Coli 014(ОАО), (у.е.о.п.)		Титр антител к Re-гликолипиду (у.е.о.п.)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Себорейный псориаз (n=11) M±m	1,95±1,4*	1,6±0,7*	259,5±74,2**	336,6±71,0**	138,3±33,2*	176,9±81,7
Себорейный дерматит (n=9) M±m	1,4±0,67	1,8±0,5*	251,0±40,7**	310,4±47,2**	146,8±57,1	155,6±23,9*
контроль	0,25±0,12 от 0 до 1,0		400 ±0,8		200,4±0,8	

*p<0,05 по сравнению с контролем

**p<0,05 по сравнению с результатами до и после лечения

Также у больных СП прослеживалась тенденция к нормализации средних показателей АТ к бактериям: стафилококку и синегнойной палочке в сторону уменьшения на 39% (7,6±2,1) и 53,1 % (5,9±4,0) соответственно, показатели к клебсиелле - в сторону увеличения (табл.6).

Таблица 6.

Средние показатели антибактериальных антител в плазме крови у больных десквамативными поражениями кожи до и после лечения комбинированной терапией (n=20).

Антигены	Концентрация антибактериальных антител у б-х СП (мкг/мл) n=11 M±m		Концентрация антибактериальных антител у б-х СД (мкг/мл) n=9 M±m		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ГЛП	2,7±1,94	4,64±1,4	3,0±1,7	2,4±1,2*	4,64±0,4
Кишечная палочка	4,8±3,7	4,3±3,9	6,6±2,9	5,1±2,7	6,2 ±2,8
Синегнойная палочка	11,1±8,4	5,9±4,0	13,8±7,7	10,3±6,1	6,3 ±1,45
Протей	8,3±5,0	8,1±2,7	13,7±4,49*	9,7±5,08	7,52 ± 4,0
Стафилококк	10,2±4,9	7,6±2,1	7,2±2,17	9,2±4,6	6,47±0,35
Кандида	53,2±31,3	52,3±24,3	67,5±35,1	58,5±39,4	54,1±2,37
Бактероиды	6,18±3,6*	5,62±3,3*	7,6±4,7*	9,6±6,7*	1,76±0,44
Клебсиелла	13,0±7,7	18,8±9,0	13,7±4,3*	17,3±7,3	22,0±5,7
Бифидум	1,76±1,3	1,5±0,89	1,6±1,1	1,4±0,7	1,44±0,61
Пневмококк	10,5±5,9	10,5±6,4	15,8±4,5	13,1±7,0	13,6±0,9

*p<0,05 по сравнению с контролем

У пациентов СД концентрация АТ к кандиде имела тенденцию к нормализации, к протее и синегнойной палочке уменьшилась в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Значение других грамотрицательных бактерий были без существенных изменений.

В результате проведения комбинированной терапии у больных СП произошла активация Th1- лимфоцитов CD 4 хелперов и снижение CD8+ лимфоцитов, индекс иммунорегуляции составил 1,75. Следует отметить, что при применении иммунокорректирующей терапии отмечалось снижение уровня апоптоза (CD95) по сравнению с исходными данными с 15% до 10,9 % и уменьшение содержания CD25 (IL2г+Кл.) с 4,6 до 1,7%. Кроме того, повысился уровень лимфоцитов с фенотипом цитотоксичности НК (CD16+кл.) и В-лимфоцитов (CD 19+). Концентрация иммуноглобулинов G,

А и М осталась без значимых изменений. Абсолютный фагоцитарный показатель приближался к норме.

У больных СД до и после лечения изменения в иммунорегуляторном звене характеризовались повышением CD4 Т-хелперов, в то время как уровень CD8+кл. не изменился. Индекс иммунорегуляции достиг нормативных значений, а уровень апоптоза клеток CD95 снизился с 24,3 % до 7,73%. Показатели субпопуляции лимфоцитов с фенотипом цитотоксичности IL2r+Кл. были снижены. После проведения курса терапии значения были изменены незначительно. Остальные показатели не отличались от исходных.

Оценку эффективности проводимой терапии у больных десквамативными поражениями кожи осуществляли по комплексу наиболее информативных клинических признаков, в том числе субъективных симптомов заболевания- эритемы, отека, папулы, зуда и других оценочных критериев.

В исследуемой группе больных десквамативными поражениями кожи, получавших комбинированную терапию установлен достаточно быстрый регресс клинических признаков воспаления. Положительный эффект начинал проявляться с 3-5-го дня после начала терапии. Клиническое выздоровление наступало в более поздние сроки.

В результате комплексной терапии у 3 (18%) больных СП было достигнуто клиническое выздоровление – воспалительные элементы полностью регрессировали, отсутствовали субъективные ощущения.

У 8 (47 %) больных к концу лечения отмечали значительное улучшение клинической картины: сохранялись небольшие очаги в стадии регресса, а также пятна на местах разрешившихся высыпаний, новые элементы не появлялись.

Улучшение регистрировали у 29% больных – на фоне регресса кожных высыпаний оставались эритематозные очаги с признаками зуда и шелушения.

Отсутствие эффекта наблюдали у 1 пациента (6%) – число элементов сокращалось незначительно за счет появления новых папулезных элементов.

В группе пациентов СД у 4 пациента (30%) отмечалось клиническое выздоровление (регресс клинических проявлений, отсутствие субъективных ощущений в виде зуда, стягивания кожи и участков десквамации). У 6 больных (46%) – со значительным улучшением новые очаги отрубевидного шелушения не регистрировались, кожа пораженных участков не инфильтрирована, шелушение и расчесы не визуализируются.

Улучшение клинического процесса было отмечено у 3 (24%) больных (на фоне частичного разрешения воспалительных очагов, остается перифолликулярная эритема, покрытая чешуйками). Отсутствие эффекта не наблюдали.

Сравнительный анализ клинической эффективности выявил, что в группе больных СП получавших комплексную терапию клиническое выздоровление отмечалось у 18% пациентов, в то время как в группе сравнения клиническое выздоровление не было зарегистрировано ни у одного наблюдавшегося больного. Отсутствие эффекта у пациентов, находившихся на традиционной терапии, в 5,2 раза встречалось чаще, чем у больных получавших комплексное лечение.

При сравнении клинической эффективности комплексной и традиционной терапий у больных СД клиническое выздоровление отмечалось в 30% и 6 % случаев соответственно. Значительное улучшение - в 46% и 25% соответственно. В группе пациентов получавших комплексное лечение улучшение патологического процесса регистрировалось у 24%, отсутствие клинического эффекта не отмечали.

У 50% пациентов находившихся на традиционной терапии было диагностировано улучшение клинического процесса и в 19 % случаев проводимое лечение оказалось не эффективным.

Таким образом, комбинированная терапия с применением этиотропных, энтеросорбирующих и иммунокорректирующих средств

оказывает, выраженный клинический эффект, удлиняет ремиссию в среднем на 6-8 месяцев и корригирует иммунологические нарушения, что патогенетически обосновывает назначение комплексной терапии, которая должна быть использована в качестве основы базисного лечения десквамативных поражений кожи.

Выводы:

1. У больных десквамативными поражениями кожи в 45,6% случаев (174 пациента) диагностирован себорейный псориаз, в 54,4% (174 пациента) – себорейный дерматит, из них у 79 наблюдался СД с признаками жирной себореи, у 95 – сухой себореи. Клинический анализ обследованных больных показал, что наиболее многочисленной была группа пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет, в возрасте старше 40 лет (42,6%), преобладанием лиц мужского пола (65%), выраженным преморбидным фоном со стороны ЖКТ (66,2%) и излюбленной локализацией патологического процесса на коже волосистой части головы и лица (при себорейном псориазе – в 37,6% случаев, себорейном дерматите с признаками жирной и сухой себореи – в 55,7% и 53,7% случаев соответственно).

2. У больных себорейным дерматитом выявляются грубые изменения, как в количественном, так и в качественном составе микробиоценоза кожи и кишечника: в зоне кожных поражений неизменно возрастает число сапрофитной флоры, тогда как в кишечнике отмечается дефицит анаэробных микроорганизмов и увеличиваются условно-патогенные представители. Степень дисбиотических нарушений коррелирует с тяжестью клинических проявлений.

3. У больных десквамативными поражениями кожи методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии обнаружено увеличение концентрации микробных маркеров до 20 и более видов микроорганизмов, относящиеся к индигенной микробиоте. Высокий уровень маркеров отмеченных представителей кишечной микрофлоры в крови, равно как и возрастание

бактериальной колонизации очагов поражения волосистой части головы создает благоприятные условия для образования множества токсических метаболитов, оказывающих повреждающее действие на биологические мембраны и формирование патологических иммунных комплексов. Устойчиво повышенный уровень маркеров грибков *Malassezia* показывает, что в случае себорейного дерматита дрожжи *Malassezia* можно рассматривать в качестве одного из инфекционных агентов.

4. У больных десквамативными поражениями кожи отмечаются признаки эндотоксинемии, проявляющиеся повышением уровня липополисахарида и недостаточностью гуморального антиэндотоксинового иммунитета, этиологическими факторами которой могут быть различные условно-патогенные и сапрофитные представители бактерий кишечной микрофлоры.

5. У больных десквамативными поражениями кожи закономерно возникают нарушения в системе иммунологического реагирования, свидетельствующие о наличии хронической воспалительной реакции. Динамика иммунологических показателей находится в корреляционной зависимости от степени выраженности клинических симптомов и продолжительности клинического процесса. На начальных стадиях заболевания (до 5 лет) происходит активация иммунопатологических механизмов, за счет вовлечения в реакции иммунологического реагирования различных звеньев иммунной системы. При продолжительности заболевания более 10 лет возникают признаки недостаточности Т-клеточного звена иммунитета, свидетельствующие о декомпенсации и показывающие необходимость назначения в комбинированную терапию иммунокорректирующих средств.

6. Проведенный анализ HLA –антигенов I класса и специфичности DRB1, DQA1, DQB1 II класса у больных СД позволяет предполагать существование генетической предрасположенности в формировании этого заболевания, а к числу маркеров – антигены I класса A10 и A23.

7. С учетом полученных данных сформулирована концепция патогенеза десквамативных поражений кожи, где в качестве пускового момента

выступают микробные антигены как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В одном случае это могут быть грибы из рода *Malassezia*, в других представители условно-патогенной флоры: клостридии, зубактерии, актинобактерии и другие, в условиях прогрессирования дисбактериоза. Появление в крови бактериальных антигенов в общем кровотоке реализуется в условиях повышенной проницаемости сосудистой стенки, вследствие чего возрастает концентрация эндотоксина и реализуется механизм эндотоксиновой агрессии, исходом которой будет фиксация бактериальных антигенов на субстрате кожи волосистой части головы, в условиях генетической предрасположенности.

8. Разработана комбинированная схема лечения, включающая наружные антимикотические и антимикробные средства, гепатопротекторы, энтеросорбенты, иммуномодуляторы системного и топического действия, пробиотические препараты в высоких терапевтических концентрациях, позволяющая повысить клиническую эффективность терапии.

Практические рекомендации.

1. Для получения представления о патогенетических механизмах, участвующих в развитии десквамативных поражений кожи, необходимо иметь данные о состоянии биоциноза кожи и кишечного тракта, иммуногенетических нарушениях, а также уровне эндоинтоксикации.
2. Получение наиболее достоверной информации о состоянии микробиоциноза тонкого кишечника и его пристеночной колонизации возможно при использовании молекулярного экспресс-метода - газовой хроматографии-масс-спектрометрии.
3. Выявленные изменения количественного и качественного состава биоциноза кишечника целесообразно корректировать приемом жидкого концентрата «Бифидум №791» БАГ в высоких концентрациях.
4. Для коррекции нарушений иммунной системы целесообразно включать в терапевтический комплекс иммуномодулирующий препарат «Виферон» в

форме свечей и геля, который корректирует показатели иммунитета и ускоряет выздоровление.

5. HLA –антигены I класса A10 и A23 являются иммуногенетическими маркерами себорейного дерматита.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С.

Гипосенсибилизирующая терапия при себорейном дерматите // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы конгресса, Москва, 2003, с.155.

2. **Полеско И.В.**, Ю.С.Бутов Ю.С.

Клиническое значение иммунологических сдвигов при себорейном дерматите // Второй конгресс педиатров-инфекционистов России, Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей, Материалы конгресса, Москва, 2003, с.154.

3. **Полеско И.В.**, Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И.

Иммунологические параметры у больных себорейным дерматитом// Российский журнал кожных и венерических болезней, №2, 2005, с.26-30.

4. Бутов Ю.С., Волкова Е.Н, **Полеско. И.В.**

Себорейные формы поредения волос// Трихологический ежегодник. Выпуск №1, 2004, с.11-12.

5. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С.

Иммунный статус у больных себорейным дерматитом// Российский журнал кожных и венерических болезней, №6, 2004, с.16-22.

6. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**

Десквамативные поражения кожи волосистой части головы: терапия и профилактика// Материалы IV международного конгресса эстетической медицины, Москва, 2004, с.16.

7. Бутов.Ю.С., Волкова Е.Н., **Полеско И.В.**

Различные формы поредения и выпадения волос и их терапия//
Материалы конференции посвященной памяти профессора
Машкиллейсона Асафа Львовича, Москва, 2004, с.97-98.

8. Полеско И.В.

Микрофлора кожи волосистой части головы и кишечника в зависимости
от варианта течения себорейного дерматита// Третий конгресс педиатров-
инфекционистов России, Москва, 2004, с.193.

9. Полеско И.В.

Характер иммунологических сдвигов при себорейном дерматите// Третий
конгресс педиатров-инфекционистов России, Москва, 2004, с.191.

10. Полеско И.В.

Виферон в комплексной терапии десквамативных заболеваний кожи
волосистой части головы// Третий конгресс педиатров-инфекционистов
России, Москва, 2004, с.193.

11. Полеско И.В.

Клинико-патогенетическое значение дисбиотических нарушений
микрофлоры кожи волосистой части головы и кишечника у больных
себорейным дерматитом// Третий конгресс педиатров-инфекционистов
России, Москва, 2004, с.192.

12. Бутов Ю.С., Волкова Е.Н., Полеско И.В.

Комплекс «4 систем» в сочетанной терапии болезней волос// Юбилейная
научно-практическая конференция памяти профессора Михаила
Митрофановича Желтакова «Хронические дерматозы: новые аспекты
патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем»,
Материалы конференции, Москва, 2004, с.15-16.

13. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В.

Клинико-патогенетическое значение микрофлоры волосистой части головы и
кишечника при себорейном дерматите// Вестник РГМУ, №6 2005, с.26-30.

14. **Полеско И.В.**, Малиновская В.В.

Роль микрофлоры кожи волосистой части головы и кишечника у больных себорейным дерматитом// Детские инфекции, 2005, Том 4, №1, с.39-44.

15. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**, Волкова Е.Н.

Себорея как причина поредения и выпадения волос и их терапия// IX Всероссийский съезд дерматовенерологов, Том 1, Москва 2005, с.99.

16.Бутов Ю.С., Волкова Е.Н., **Полеско И.В.**

Комплексная терапия различных форм поредения волос// Материалы V Международного конгресс эстетической медицины, Москва 15-17 сентября, 2005, с.56.

17. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Осипов Г.А., Малиновская В.В.

«Клинико-патогенетическое значение нарушений микробных ассоциаций при десквамативных поражениях кожи// Детские инфекции, Том 4, Москва, 2005, с.46-51.

18. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**

Себорейные формы поредения волос// Натуральная фармакология и косметология, журнал для практиков, №4, 2005, с.8-9.

19. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Осипов Г.А., Новокшенов А.О., Малиновская В.В.

Исследование состава микроорганизмов пристеночного слоя кишечника и их значение при десквамативных поражениях кожи методом хромато-масс-спектрометрии// Четвертый конгресс педиатров-инфекционистов России, «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)», Материалы конгресса, Москва, 2005г, с.150.

20. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С.

Клинико-патогенетические аспекты себорейного дерматита с учетом дисбиотических изменений микрофлоры кожи и кишечника// Вопросы

дерматологии, косметологии, клинической микологии и ИППП, Сборник трудов юбилейной конференции, Москва, 2005, с.91-94.

21. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Осипов Г.А.

Определение состава и количества микроорганизмов кишечной стенки больных с десквамативными поражениями кожи методом хромато-масс-спектрометрии// Научно-практическая конференция памяти профессора Михаила Митрофановича Желтакова «Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем». Материалы конференции, Москва, 2005, с.34.

22. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Малиновская В.В.

Значение дисбиотических изменений микрофлоры кожи и кишечника у больных с десквамативными поражениями кожи// Российский журнал кожных и венерических болезней, 2006, №2, с.16-20.

23. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Осипов Г.А., Малиновская М.М.

Спектрометрическое исследование состава микроорганизмов кишечника у больных себорейным дерматитом// Российский журнал кожных и венерических болезней, №3, 2006, с.23-27.

24. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**

Новые данные патогенеза и терапии себореи// Вестник эстетической медицины. Материалы VI международного конгресса эстетической медицины, Москва, 2006, с.11.

25. **Полеско И.В.**, Осипов Г.А., Кабаева Т.И.

Микроэкология организма человека при себорее и акне// Детские инфекции, Том 5, №3, 2006, с.26-33.

26. **Полеско И.В.**, Арзуманян В.Г., Бутов Ю.С., Зайцев Е.В.

Особенности микробиоты кожи волосистой части головы больных себорейным дерматитом// Сибирский журнал дерматологии и венерологии №8, 2007, с.72.

27. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Васильев А.Н.

Использование виферон геля в комплексной терапии себорейного дерматита// Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и особенности дерматовенерологии в детском возрасте. Проблемы и перспективы», Москва, 2007, с.42.

28. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Осипов Г.А., Кабаева Т.И., Парфенов В.В., Деленян Н.В.

Состав кожного сала, микроэкология кожи и кишечника у больных себорейным дерматитом и акне (исследование методом газовой хроматографии масс-спектрометрии// Российский журнал кожных и венерических болезней, Москва, 2007, №2, с.43-50.

29. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**

Поредение и выпадение волос, их терапия// Сборник материалов республиканской научно-практической конференции, посвященной 80-летию Якутского республиканского кожно-венерологического диспансера, Якутск, 2007, с.34.

30. **Полеско И.В.**

Особенности распределения антигенов I и II классов системы HLA у больных себорейным дерматитом// Детские инфекции, Том 6, №3, 2007, с.30-34.

31. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Атауллаханов Р.И.

Генетические аспекты себорейного дерматита// Материалы практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии самарского государственного медицинского университета и 115-летию со дня рождения А.С. Зенина., Самара, 2007, с.103-104.

32. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**

Визуализированная оценка состояния волос и показатели иммунитета у больных себорейным дерматитом и комплексная терапия// Материалы практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии

самарского государственного медицинского университета и 115-летию со дня рождения А.С. Зенина., Самара, 2007, с. 49-50.

33. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Родина Ю.А., Алексеев Л.П.

Клинико-патогенетическое значение HLA системы при десквамативных поражениях кожи// Российский журнал кожных и венерических болезней, № 4, 2008, с.25-29.

34. Бутов Ю.С., Родина Ю.А., **Полеско И.В.**, Усовецкий И.А.

Современные методы триходиагностики болезней волос// Материалы конференции. «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии», 2008, с.126-128.

35. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Родина Ю.А.

Изучение распределения HLA- антигенов I класса и HLA специфичностей II класса у больных себорейным дерматитом// Материалы конференции. «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии», Москва, 2008, с.33-35.

36. **Полеско И.В.**, Бутов Ю.С., Осипов Г.А.

Возможности использования газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) в дерматологии// Сборник трудов юбилейной конференции, Москва, 2008, с.94-97.

37. Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**, Родина Ю.А.

Новые возможности в диагностике и терапии болезней волос.// X Всероссийский съезд дерматологов. Тезисы научных работ, 2008, с.17-18.

1. Романенко Г.В, Панова О.С., Бутов Ю.С., **Полеско И.В.**, Демина О.М., Родина Ю.А. В руководстве для врачей под редакцией акад. РАМН Ю.К.Скрипкина, проф. Ю.С.Бутова. «Клиническая дерматовенерология». Том II, глава 16, 2009, с.446-496.