

Итак, собственные наблюдения свидетельствуют о значительной этиологической роли энтеровирусов или поливирусной инфекции в патологии почек, а также в развитии сочетанной патологии почек и органов пищеварения, связанной с внутриутробным инфицированием и (или) с проникновением вирусной инфекции в неонатальном периоде, а также - в постнатальном и в более позднем, с последующим длительным персистированием, что было подтверждено в эксперименте. Внутриутробное инфицирование в ранние сроки беременности может быть причиной органичных урода, гибели новорожденных.

Поражения почек и органов пищеварения являются результатом иммунокомплексного и аутоиммунного процессов вследствие инициирующего воздействия вирусной инфекции. Не исключается интоксикация продуктами распада клеток при генерализованной инфекции. Возможно и сочетанное воздействие отмеченных факторов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бирюков Ю.А. Гломерулонефрит у детей с Hbs-вирусной инфекцией // Педиатрия.1980. № 2. С.20-23.
2. Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.В. и др. Энтеровирусная инфекция. Новые аспекты. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1990. 223с.
3. Бенедиктова Н.Я., Власова Л.В., Хрушева Н.А. и др. Этиологическая роль энтеральных вирусов в почечной и глазной патологии у детей / Материалы Всесоюзной конференции: Энтеровирусы. Общие теоретические и медицинские аспекты. Киев, 1991. С.26-27.
4. Длин В.В., Игнатова М.С., Васильева В.И. и др. НВ-вирусная инфекция при заболеваниях почек у детей // ЖМЭИ, 1993. № 4. С.108-112.
5. Кондрашова З.Н., Голиков В.Ф., Сергеев А.Г. и др. Реакция непрямой геммаглотинации с вирусными антигенами / Методические рекомендации. Свердловск, 1979. 21с.
6. Лозовская Л.С., Шумская Н.А., Мухитдинова З.А. и др. Значение смешанной врожденной вирусной инфекции в антенатальной и перинатальной патологии человека // Вопр. вирусол. 1994. №2. С.74-77.
7. Саломатина И.И., Вялкова А.А., Лозовская Л.С. и др. Факторы прогрессирования 2-бактериального и бактериального тубулоинтерстициального нефрита у детей / Актуальные проблемы медицинской вирусологии. Сборник научных трудов. Екатеринбург, 1994. С.70-76.
8. Austin O.W., Ray N.G. Coxsackievirus A infections and hemolyticuremic syndrome // J. Infect. Dis. 1973. Vol. 127. P.698-701.
9. Burch G.E., Chu E.C., Soike E.F. Coxsackie-virus B4 nephritis in the squirrel monkey // Brit. J. Exp. Pathol. 1982. Vol. 63. P.680-685.

10. Grist N.R., Bell E.J. A six-year study of Coxsackievirus A infection in heart disease // J. Hyg. (Camb.). 1974. Vol. 73. P.165-172.

УДК 572.7:616.5]-001.8

**Н.В.Кунгуров, С.В.Сапонов, М.М.Кохан**

**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА В ДЕРМЕ КОЖИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

Научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ.  
Уральская государственная медицинская академия

Атопический дерматит (АД) остается важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется широким распространением - им страдает от 3 до 10% детского населения во всем мире, а в России интенсивный показатель на 100 тыс. населения составляет ежегодно 240-250 больных с вновь установленным диагнозом [1,13,21].

Продолжающийся рост заболеваемости АД, особенно в индустриально развитых регионах, нередкое формирование тяжелых, резистентных к лечению, инвалидизирующих форм заболевания, с одной стороны, значительное многообразие вариантов клинического течения дерматоза и сложность патогенеза, с другой стороны, определяют актуальность научных исследований по данной проблеме, направленных на обоснование и разработку дифференцированной патогенетической терапии.

Патогистологические изменения в коже больных с атопическим дерматитом в настоящее время достаточно подробно изучены и описаны [5]. Обычно в эпидермисе в очагах лихенификации обнаруживают утолщение рогового слоя эпидермиса - гиперкератоз, нарушение процессов ороговения - паракератоз, утолщение эпидермиса с удлинением межсосочковых отростков - акантоз. При этом все указанные изменения являются следствием нарушения нормального соотношения между процессами пролиферации, дифференцировки и ороговения в клетках эпидермиса.

Изменения в дерме обычно преобладают над изменениями эпидермиса. В дерме чаще всего выражена дезорганизация элементов соединительной ткани, что проявляется процессами мукоидного и фибриноидного набухания коллагеновых волокон и основного вещества соединительной ткани. Сосочки дермы отчетны, удлинены, расширены. Сосуды сосочкового слоя и подсосочковой артериальной сети расширены, отмечается набухание эндотелия

в капиллярах, фибриноидное набухание стенок более крупных сосудов. В сосочковом и сетчатом слоях дермы выявляются очаговые, преимущественно периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и небольшого количества фибробластов и лейкоцитов. В свежих очагах инфильтраты могут состоять из лимфоцитов с примесью нейтрофильных гранулоцитов, в более старых очагах - инфильтраты лимфогистиоцитарного характера с примесью значительного числа фибробластов [5]. Кроме периваскулярных, могут быть и сливающиеся инфильтраты, которые по клеточному составу, как правило, лимфогистиоцитарного характера, иногда выявляют значительное число плазматических клеток [9]. Оценка клеточной инфильтрации в коже является одной из самых важных характеристик АД при постановке морфологического диагноза [2]. Методом иммуногистохимии с помощью применения моноклональных антител было показано, что в клеточном моноуклеарном инфильтрате дермы преимущественно выявляются CD3+ клетки (Т-лимфоциты), среди которых большинство клеток CD4+-клетки (Т-хелперы) - соотношение хелперы:супрессоры, 7-10:1 [4, 16, 22, 25, 32]. Часть из них экспрессирует на своей поверхности CD4+CD29+, часть - CD4+CD45R+ и почти на всех определяется HLA-DR [25]. Т-хелперы в коже больных с АД обладают повышенной функциональной активностью, а значительная часть их является антигенспецифичными Th2-клетками. Этой субпопуляции лимфоцитов в настоящее время отводят ключевую роль в патогенезе АД. Они синтезируют и выделяют IL-4, который, в свою очередь, поддерживает синтез IgE В-клетками [4, 11, 18, 24]. При АД лимфоидные клетки инфильтрируют преимущественно верхние слои дермы под эпидермисом. Если в дерме отношение CD4/CD8 как 4,6/1, то в эпидермисе - 2,2/1 [20]. По мере развития заболевания структура моноуклеарного инфильтрата в коже больных АД может изменяться. Так, показано, что в начале процесса преобладают Th2 и Th0, а при его хронизации - Th1 и Th0. Процесс перехода происходит под влиянием IL-12 [16]. Кроме лимфоидных клеток отмечаются изменения в числе и других клеточных компонентов инфильтрата. По данным некоторых авторов, при хронически текущем АД могут доминировать не только Th2-лимфоциты, но и макрофаги и эозинофилы. Именно эти эффекторные клетки продуцируют IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, PGE2, что и определяет персистенцию болезни [23, 33]. Клетки Лангерганса, осуществляющие макрофагально-Т-клеточное взаимодействие, также увеличиваются в числе [15, 17, 20]. Кроме лимфоидных клеток часто обнаруживают увеличения числа гистиоцитов, нейтрофилов и

эозинофилов, иногда встречаются тучные клетки, содержащие базофильную зернистость, дающую гамма-метахромазию [3, 31]. В других исследованиях было обнаружено, что у больных АД число клеток Лангерганса резко снижается [6], а увеличения по сравнению с контролем количества эозинофилов и тучных клеток в инфильтрате не отмечено [16, 33].

Цель настоящего исследования - оценить особенности иммунофенотипа клосток инфильтратов в коже больных с различными типами течения атопического дерматита.

Для иммуногистохимических исследований применяли моноклональные антитела CD45, CD45RO, CD45RA, CD3, CD20, CD8, CD68, CD15 (Immunopon, USA) и визуализационную систему для проведения пероксидазно-антипероксидазной (ПАП) методики (Shandon, USA), выполняемой на автомате для иммуногистохимических исследований (Shandon). Тучные клетки дополнительно окрашивали основным коричневым и для оценки содержания в них кислых гликозаминогликанов - акридиновым оранжевым при pH=2.1. В клинике дерматологии Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии в течение ряда лет проводился клинико-лабораторный мониторинг группы больных АД. Данные, полученные при изучении анамнеза заболевания, особенностей клинических проявлений дерматоза и их возрастной динамики, перенесенных заболеваний, причин обострений кожного процесса, структурированные и проанализированные при помощи компьютерных технологий, позволили среди всех больных с локализованными и диффузными формами АД выделить три группы по типу течения процесса, которые условно были названы, исходя из типа реагирования и патогенетических особенностей, как гиперергический (у 29,5%), инфекционный (у 30,5%) и пролиферативный (у 10,0%); у части пациентов (около 30,0%) тип течения был неуточнен, т. к. сочетал признаки перечисленных выше. Разделение на указанные типы течения становится возможным у больных старше шестилетнего возраста.

Гистологические изменения в коже больных с "инфекционным" вариантом течения атопического дерматита. В дерме сохраняются особенности гистологического строения основного вещества сосочкового и сетчатого слоев, характерные и для нормальной кожи. Нет признаков выраженного отека основного вещества соединительной ткани дермы, несколько более рыхло, чем в нормальной коже, располагаются волокна в сетчатом слое. Достаточно часто встречаются периваскулярные отеки. Сосочки дермы становятся более длинными и более глубоко, по сравнению с нормальной кожей, заходят между эпидермальными выростами. В то же время при данном варианте АД сосочки на 52,1% короче

( $p < 0,05$ ), чем в коже больных с гиперсрргическим и на 175% ( $p < 0,001$ ) - с пролиферативным вариантами. Также увеличивается число клеточных элементов в соединительной ткани дермы. В значительной части сосочков и сетчатого слоя дермы клеточный инфильтрат имеет диффузный характер, его клетки располагаются непосредственно между волокон в основном веществе. Клеточность диффузного инфильтрата в дерме кожи у этой группы на 52,5% ниже ( $p < 0,01$ ), чем в коже больных с гиперсрргическим и на 75,7% меньше ( $p < 0,01$ ) - с пролиферативным вариантом (табл.1). В то же время часть клеток располагается в виде очаговых скоплений, образуя периваскулярные инфильтраты, которые преимущественно сосредоточены в сетчатом слое дермы и не встречаются в сосочковом слое. Количество очаговых инфильтратов в дерме на 28,6% меньше ( $p > 0,05$ ), чем при гиперсрргическом и на 21,4% меньше ( $p > 0,05$ ), чем при пролиферативном вариантах. При этом их средняя площадь на 24,9% ( $p < 0,01$ ) и 18,5% ( $p < 0,05$ ) и клеточность на 99,6% ( $p < 0,01$ ) и 28,5% ( $p < 0,05$ ) меньше по сравнению с соответствующими сравнимыми группами. Следует отметить, что клеточный инфильтрат распространяется не на всю толщу кожи, а преимущественно располагается непосредственно под эпидермисом в верхней трети дермы (в сосочковом и сетчатом слоях, не глубже, чем в 450-550 мкм от его базального слоя). В более глубоких слоях дермы увеличения числа

клеток в соединительной ткани кожи не выявляется. При этом, если в нормальной коже основное количество клеток составляют клетки с признаками, характерными для клеток фибробластического ряда, то в коже больных с атопическим дерматитом большинство появляющихся клеток этих признаков не имеет.

С помощью иммуногистохимических исследований удалось установить природу клеточных элементов, формирующих клеточный инфильтрат в дерме. В очаговых инфильтратах наиболее часто выявляются лимфоидные клетки, экспрессирующие на своей поверхности CD45RO (Т-лимфоциты). Доля этих клеток в очаговых инфильтратах у больных с инфекционным течением АД оказалась меньше на 20,2% ( $p > 0,05$ ), чем при гиперсрргическом и на 27,1% ( $p < 0,05$ ) - чем при пролиферативном (табл.2). Второй из наиболее часто представленных в очаговых инфильтратах оказалась тучная клетка. Тучные клетки крупные (до 25 мкм), содержат большое количество кислых гликозаминогликанов, располагающихся в гранулах, значительная их часть дегранулирована (табл. 3). Количество их в очаговых инфильтратах достоверно не отличается от уровней этого показателя в других группах. В диффузном инфильтрате тучных клеток оказалось на 10,3% ( $p > 0,05$ ) больше, чем в коже с гиперсрргическим и на 21,1% ( $p < 0,05$ ) больше, чем при пролиферативном варианте течения АД

Таблица 1

Особенности клеточного инфильтрата дермы кожи больных с АД

Показатели	Вариант течения АД		
	инфекционный	гиперсрргический	пролиферативный
1. Очаговый инфильтрат			
а) число, мм <sup>2</sup>	5,6±0,44 P2-0,05 P3-0,05	7,2±1,20 P1-0,05 P3-0,05	6,8±0,28 P1-0,05 P2-0,05
б) площадь, мкм <sup>2</sup>	5671,5±30,61 P2-0,001 P3-0,001	7084,6±63,58 P1-0,001 P3-0,05	6723,0±108,28 P1-0,001 P2-0,05
в) клеточность (в 0,03 мм <sup>2</sup> )	79,5±4,53 P2-0,001 P3-0,05	158,6±12,01 P1-0,001 P3-0,01	102,2±12,00 P1-0,05 P2-0,05
2. Диффузный инфильтрат			
а) клеточность (в 0,03 мм <sup>2</sup> )	14,1±1,21 P2-0,01 P3-0,01	21,5±1,58 P1-0,01 P3-0,05	25,3±1,98 P1-0,001 P2-0,05

Примечание: в этой таблице и последующих: P1 - достоверность по отношению к соответствующему значению показателя в коже больных с инфекционным вариантом течения АД; P2 - то же по отношению к гиперсрргическому; P3 - по отношению к пролиферативному.

Таблица 2

Клеточный состав инфильтрата дермы кожи больных АД по данным иммуногистохимического исследования, %

Показатели	Вариант течения АД		
	инфекционный	гиперергический	Пролиферативный
<b>1. Очаговый инфильтрат:</b>			
эозинофилы	0,7±0,22 P2<0,01 P3>0,05	3,1±0,44 P1<0,01 P3<0,001	0,7±0,18 P1>0,05 P2<0,001
лимфоциты:			
Т-	42,5±7,54 P2>0,05 P3>0,05	51,1±3,54 P1>0,05 P3>0,05	54,0±2,67 P1>0,05 P2>0,05
В-	1,7±0,22 P2<0,01 P3>0,05	5,0±1,09 P1<0,01 P3<0,01	1,6±0,30 P1>0,05 P2<0,01
Макрофаги	2,7±0,41 P2>0,05 P3<0,05	3,7±0,26 P1>0,05 P3>0,05	4,5±0,61 P1<0,05 P2>0,05
Тучные клетки	25,8±2,98 P2>0,05 P3>0,05	24,0±1,14 P1>0,05 P3>0,05	23,5±2,41 P1>0,05 P2>0,05
лейкоциты	14,5±2,94 P2<0,05 P3>0,05	7,3±1,36 P1<0,05 P3>0,05	11,2±3,24 P1>0,05 P2>0,05
<b>2. Диффузный инфильтрат:</b>			
эозинофилы	0,5±0,25 P2<0,01 P3>0,05	1,6±0,22 P1<0,01 P3<0,01	0,4±0,15 P1>0,05 P2<0,01
лимфоциты			
Т-	34,5±1,52 P2<0,05 P3<0,05	39,7±1,04 P1<0,05 P3>0,05	39,5±1,66 P1<0,05 P2>0,05
В-	0,7±0,41 P2<0,01 P3>0,05	2,6±0,34 P1<0,01 P3<0,01	0,7±0,19 P1>0,05 P2<0,01
макрофаги	2,0±0,35 P2>0,05 P3>0,05	1,7±0,26 P1>0,05 P3>0,05	2,5±0,39 P1>0,05 P2>0,05
тучные клетки	38,0±2,55 P2>0,05 P3<0,05	34,1±3,27 P1>0,05 P3>0,05	30,2±2,85 P1<0,05 P2>0,05
лейкоциты	9,2±1,82 P2<0,05 P3>0,05	4,5±1,10 P1<0,05 P3<0,01	13,4±1,37 P1>0,05 P2<0,01

Третьим клеточным элементом, имеющим значительное представительство в инфильтратах дермы, является нейтрофильный лейкоцит. В изученной группе их число в 2 раза выше ( $p<0,05$ ) по сравнению со значениями этого показателя в обоих видах инфильтратов кожи больных с гиперергическим течением. Соотношение этих клеточных элементов и формирует особенности инфильтрата в дермальных сосочках. Представительство других клеток в инфильтрате

незначительно, около 12-15% составляют фибробласты и фиброциты. Не обнаружено признаков нарушения границы между дермой и эпидермисом, перехода инфильтрата дермы на эпидермис, физиологическая ось базальных клеток сохранена.

Гистологические изменения в коже больных с "гиперергическим" вариантом течения атопического дерматита. Все основные

Особенности тучноклеточной популяции в дерме больных АД

Показатели	Вариант течения АД		
	инфекционный	гиперергический	Пролиферативный
Площадь цитоплазмы, мкм	490,6±75,2 P2>0,05 P3>0,05	346,2±68,3 P1>0,05 P3>0,05	379,96±2,5 P1>0,05 P2>0,05
Распределение тучных клеток по диаметру, %:			
а) до 15 мкм	18,0±3,52 P2<0,05 P3>0,05	32,2±5,17 P1<0,05 P3>0,05	26,5±4,63 P1>0,05 P2>0,05
б) до 25 мкм	73,0±5,84 P2>0,05 P3>0,05	67,3±7,20 P1>0,05 P3>0,05	73,0±10,22 P1>0,05 P2>0,05
в) свыше 25 мкм	8,0±2,23 P2<0,01 P3<0,001	0,5±0,25 P1<0,01 P3<0,001	0 P1<0,001 P2<0,001
Дегранулированные формы, %:			
- от всех тучных клеток	71,7±6,12 P2<0,01 P3<0,001	43,8±7,17 P1<0,01 P3>0,05	34,7±7,63 P1<0,001 P2>0,05
- распределение по диаметру:			
а) до 15 мкм	9,8±3,45 P2>0,05 P3<0,05	16,0±3,67 P1>0,05 P3>0,05	20,7±4,34 P1<0,05 P2>0,05
б) до 25 мкм	83,1±12,50 P2>0,05 P3>0,05	84,0±9,54 P1>0,05 P3>0,05	79,3±13,40 P1>0,05 P2>0,05
в) свыше 25 мкм	7,1±2,41 P2<0,001 P3<0,001	0 P1<0,001 P3>0,05	0 P1<0,001 P2>0,05

структурные компоненты дермы при этом варианте атопического дерматита имеют выраженные особенности в строении. Отмечается значительное расширение всех ее слоев. Сосочки дермы значительно расширены и глубоко заходят в многослойный эпителий между его эпидермальными выростами. Коллагеновые и эластические волокна соединительной ткани дермы утолщаются, набухают и деформируются. Волокна в сосочковом слое дермы теряют упорядоченность расположения. Между волокнами увеличивается количество основного вещества. Сосуды дермы значительно расширены, имеются выраженные периваскулярные отски. В соединительной ткани дермы увеличивается число клеточных элементов, которые представлены в виде диффузного и очагового инфильтратов. Количество последних больше на 28,6% (p<0,05) по сравнению с предыдущей группой и на 5,9% (p>0,05) больных - с пролиферативным вариантом. Очаговые инфильтраты занимают большую площадь дермы - на 24,9% (p<0,05) по сравнению с инфекционным

и на 5,3% (p>0,05) - с пролиферативным вариантами (см.табл.1). В самом инфильтрате большее число клеточных элементов - на 99,5% (p<0,01) по сравнению с предыдущей группой и на 55,2% (p<0,05) - по сравнению с пролиферативным вариантом. Чаще всего удается обнаружить связь очаговых инфильтратов с сосудами дермы. Периваскулярные инфильтраты преимущественно состоят из маленьких круглых клеток с небольшим количеством цитоплазмы. В составе диффузного инфильтрата между волокнами находятся и более крупные клетки с вытянутыми ядрами. Его клеточность на 52,5% выше (p<0,01), чем в соответствующем инфильтрате предыдущей исследованной группы и на 17,6% меньше (p>0,05) при сравнении с пролиферативным вариантом (см.табл.1). Иммуногистохимические исследования показали, что наиболее часто встречающимся клеточным элементом в инфильтрате являются Т-лимфоциты (лимфобластные клетки, экспрессирующие CD45RO). Частота их встречаемости в обоих видах инфильтратов

достоверно не отличается от значений показателей в коже больных из двух других сравниваемых групп. Не обнаружено и достоверных различий в содержании в инфильтрате и второго по числу клеточного элемента - тучной клетки. При этом последние обычно небольших размеров (до 15-20 мкм), чаще неправильной формы, отростчатые, содержат невысокие концентрации кислых гликозаминогликанов. Особенностью больных с данным типом течения атопического дерматита является увеличенное представительство в инфильтрате эозинофилов и В-лимфоцитов (лимфоидные клетки, экспрессирующие CD45RA). Количество эозинофилов больше в 4,4 раза ( $p < 0,01$ ) в очаговом и в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) в диффузном инфильтрате, чем при инфекционном варианте, и соответственно, больше в 4,4 раза ( $p < 0,01$ ) и в 4,0 раза ( $p < 0,01$ ) при сравнении с пролиферативным вариантом. В очаговом инфильтрате в коже больных с гиперергическим вариантом В-лимфоцитов содержится больше в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с инфекционным и в 3,1 раза ( $p < 0,01$ ) - с пролиферативным. В диффузном инфильтрате число указанных клеток в 3,7 раза ( $p < 0,01$ ) больше по сравнению с обеими сравниваемыми группами. В глубоких слоях дермы инфильтратов не обнаружено.

Гистологические изменения в коже больных с "пролиферативным" вариантом течения атопического дерматита. В дерме сохраняются особенности строения сосочкового и сетчатого слоев, нет признаков отека основного вещества, нет выраженных периваскулярных отеков. Волокна межклеточного вещества сохраняют свою ориентацию и строение. В соединительной ткани сосочков значительно увеличивается число синусоидных капилляров. Стенка их тонкая, просветы расширены, ядра эндотелиальных клеток крупные, набухшие. Количество волокон в ткани между сосудами значительно снижено. В соединительной ткани дермы наблюдается увеличение числа клеток в виде диффузных и очаговых инфильтратов. В диффузных инфильтратах клеточность значительно выше, чем при других вариантах атопического дерматита: на 79,4% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с инфекционным и на 17,6% ( $p > 0,05$ ) при сравнении с гиперергическим (табл.1). Среди клеток инфильтратов встречается много достаточно крупных по размерам. Очаговые инфильтраты имеют периваскулярное расположение, их количество на 21,4% меньше ( $p < 0,05$ ), чем при инфекционном и на 5,9% больше ( $p > 0,05$ ), чем при гиперергическом варианте. Их средняя площадь на 18,6% больше ( $p < 0,05$ ), чем при инфекционном, и на 5,4% меньше ( $p > 0,05$ ) по сравнению с гиперергическим вариантом течения АД. Клеточность очаговых инфильтратов в дерме пациентов исследованной группы на 28,6% выше

( $p < 0,05$ ), чем при инфекционном, и на 55,2% меньшая ( $p < 0,01$ ), чем в коже больных с гиперергическим вариантом. Клеточный состав их достаточно полиморфный. Иммуногистохимически установлено, что среди клеточных элементов, как и в других изученных группах, в обоих видах инфильтратов преобладают Т-лимфоциты (CD45RO-положительные клетки). Их содержание наибольшее в очаговых инфильтратах (табл.2). В последних количестве Т-лимфоцитов больше на 27,1% ( $p < 0,05$ ), чем в коже больных с инфекционным вариантом, и на 5,9% ( $p > 0,05$ ) - с гиперергическим. Вторым по представительству обнаруженным клеточным элементом является, как и в двух других группах, тучная клетка. Доля тучных клеток в инфильтрате оказалась несколько ниже. В диффузном инфильтрате их число на 21,1% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в дерме кожи больных с инфекционным вариантом течения АД. Тучные клетки небольшие, неправильной формы, значительная часть их дегранулирована (табл.3). Содержание в цитоплазме кислых гликозаминогликанов снижено. Достаточно значительно представлены в клеточном инфильтрате нейтрофильные гранулоциты. Их число в диффузном инфильтрате больше в 3,0 раза ( $p < 0,01$ ), чем в коже больных с гиперергическим и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) - с инфекционным вариантом течения. Клетки диффузного инфильтрата заходят в дермальные сосочки и проникают в их составе между эпидермальными выростами до самых их вершин, где в некоторых случаях наблюдается разрушение базальной мембраны эпителия и выход в последний клеток инфильтрата.

Таким образом, установлено, что у больных с атопическим дерматитом в коже закономерно возникают изменения, которые затрагивают все ее слои и зависят от типа течения атопического дерматита.

В дерме больных атопическим дерматитом сохраняется строение сосочкового и сетчатого слоев, характерное для нормальной кожи. При всех вариантах обнаружены явления папилломатоза, т.е. удлинение и утолщение сосочков дермы, которые внедряются в эпидермис между эпидермальными выростами. Клеточный инфильтрат не распространяется глубоко в дерму кожи, а сосредоточен в непосредственной близости от эпидермиса. Как в диффузном, так и очаговом инфильтрате преобладающим клеточным элементом являются Т-лимфоциты (лимфоидные клетки, экспрессирующие CD45RO). Вторая по величине клеточная популяция - тучные клетки. В различных соотношениях в инфильтрате представлены нейтрофилы (CD15+), эозинофилы, макрофаги (CD68+), В-лимфоциты (CD45RA+) и клетки фибробластического ряда.

В то же время каждый из вариантов течения

АД имеет свои характерные особенности. При инфекционном варианте проявления папилломатоза выражены в наименьшей степени по сравнению с остальными вариантами течения АД. В соединительной ткани дермы часто обнаруживаются периваскулярные отеки. При этом варианте АД определяется наименьшая клеточность диффузного инфильтрата, достоверно ниже число очаговых инфильтратов, меньше их площадь и клеточность по сравнению с другими группами. Характер инфильтратов различен по клеточному составу: в диффузном преобладают тучные клетки, тогда как в очаговых - Т-лимфоциты. Инфильтрат дермы не переходит на эпидермис, нет признаков повреждения базальной мембраны последнего или его клеточных слоев.

При гиперергическом варианте течения АД проявления папилломатоза занимают промежуточное место между инфекционным и пролиферативным вариантами. Все слои дермы значительно расширены за счет значительного отека, обнаруживаются признаки дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного и фибриноидного набухания пучков коллагеновых волокон и основного вещества соединительной ткани. Часто встречаются периваскулярные отеки, резко расширенные сосуды, отек и набухание эндотелиальных клеток. Значительно увеличены число очаговых клеточных инфильтратов и их площадь. Их клеточность, по сравнению с другими группами, является максимальной. В составе очаговых инфильтратов преобладают Т-лимфоциты. Клеточность диффузного инфильтрата значительно выше, чем в предыдущей группе, преобладающими также являются Т-лимфоциты. Характерным является увеличение в инфильтрате числа эозинофилов и В-лимфоцитов.

При пролиферативном варианте течения АД явления папилломатоза максимально выражены. При этом нет выраженных изменений со стороны соединительной ткани сосочкового и сетчатого слоев дермы, не нарушена ориентация волокон, нет выраженного отека межклеточного вещества, периваскулярных отеков. Значительно увеличено число синусоидных капилляров. В диффузном инфильтрате клеточность выше, чем при других вариантах течения АД. Среди клеток также преобладают Т-лимфоциты. Число, площадь и клеточность очаговых инфильтратов оказываются выше по сравнению с инфекционным вариантом и меньше - при сравнении с пролиферативным. Среди клеток преобладающим элементом являются Т-лимфоциты. Иногда наблюдается переход клеток инфильтрата на верхушках дермальных сосочков на эпидермис с повреждением последнего.

Таким образом, изучение дермы кожи больных АД показало, что клеточные

инфильтраты имеют морфометрические особенности при разных вариантах течения. Так, у больных с инфекционным вариантом число и площадь очаговых инфильтратов, клеточность очаговых и диффузных инфильтратов наименьшая. Максимальная выраженность всех указанных признаков выявлена в коже больных с гиперергическим вариантом течения. Одновременно в дерме значительно проявляются процессы дезинтеграции соединительной ткани, выражены проявления периваскулярных отеков, мукоидного и фибриноидного набухания коллагеновых волокон и основного вещества, резко расширены и отечны стенки кровеносных сосудов, набухание эндотелиальных клеток. Для кожи пролиферативного варианта течения характерно значительное увеличение числа кровеносных капилляров с соединительной ткани сосочкового слоя дермы и небольшая клеточность диффузных инфильтратов.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи больных атопическим дерматитом обнаружено, что ведущим компонентом клеточного инфильтрата дермы являются Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности CD45RO. В настоящее время считается, что Т-клетки, маркируемые CD45RO, относятся к Т-хелперам памяти (Th2), которые представляют собой популяцию лимфоцитов с аффинитетом к коже и идентифицируются по экспрессии на их поверхности ассоциированного с кожей лимфоцитарного антигена [2]. У больных АД эти клетки, как правило, преобладали (за исключением диффузного инфильтрата у больных с инфекционным вариантом) в обоих видах инфильтратов, процент их содержания колебался от 42 до 54% в очаговых и от 34 до 40% в диффузных. Вторым, по величине популяции, клеточным элементом инфильтратов дермы в биоптатах кожи с АД является тучная клетка. У больных с инфекционным вариантом течения в диффузном инфильтрате число тучных клеток оказалось наибольшим и превышало даже величину Т-клеточной популяции. При других вариантах число тучных клеток колебалось от 23 до 26% в очаговых инфильтратах и от 30 до 38% - в диффузных. При этом значительная их часть находится в состоянии функционального напряжения, что проявляется их активной дегрануляцией. Максимальный индекс дегрануляции обнаружен при инфекционном варианте течения АД, в меньшей степени эти процессы проявляются в коже больных с гиперергическим и пролиферативным вариантами. Вместе с популяцией Т-лимфоцитов тучные клетки составляют от 68 до 77% всех клеточных элементов инфильтратов, что позволяет с полным основанием говорить о наличии при АД в дерме кожи своеобразной ассоциации из этих клеток. Особенностью клеточного инфильтрата

дермы кожи больных с гиперергическим вариантом течения является наличие в ней достоверно более значительного, по сравнению с двумя другими исследованными группами, представительства в нем эозинофилов и В-лимфоцитов. Общее число этих двух клеточных элементов в инфильтратах в данной группе в 3-3.5 раза выше чем, чем при инфекционном и пролиферативном вариантах течения. Не обнаружено достоверных различий в количестве в дерме больных с разными типами клеток из системы фагоцитирующих мононуклеаров (CD68+). Более низкое число лейкоцитов (CD15+) содержится в инфильтратах дермы больных с гиперергическим вариантом течения АД. Межэпидермальные лимфоциты при всех вариантах экспрессируют на поверхности своих мембран CD45RO (Т-лимфоциты).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Атопический дерматит у детей// *Вопр. охраны матер. и дет.* 1991. № 4. С.74-78.
2. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Проценко В.Д. Морфометрический анализ гистологических препаратов// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1996. № 3. С. 64.
3. Гарина Т.А. Клинические формы атопического дерматита у больных разных возрастных групп: Автореф. дисс. ...канд. мед.наук. М.,1980. 18с.
4. Мазина Н.М., Владимиров В.В., Курьянова О.Н., Москаленко М.Б. Актуальные вопросы иммунологии в дерматологии// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1993. № 2. С.20-25.
5. Патология кожи/Под ред. В.Н.Мордовцева, Г.М.Цветковой. М.: Медицина. 1993. 336 с.
6. Прохоренков В.И., Мисенко Д.Н., Гасич Н.А., Миллер М.А. Клетки Лангерганса при контактной гиперчувствительности, вызванной платинойдами и атопическом дерматите// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1995. № 1. С.4-7.
7. Родионов А.Н., Волгин В.Н., Королькова Т.Н., Матыцин В.О. Изучение изменения иммунологических показателей при различных клинических формах атопического дерматита// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1996. № 5. С.13-15.
8. Самсонов В.А. Нейродермит и небактериальные алергии: Автореф. дисс. ....докт.мед.наук. М., 1984.
9. Скрипкин Ю.К. Нейродермит. М.: Медицина. 1976. 264 с.
10. Скрипкин Ю.К., Самсонов В.А., Селицкий Г.Д., Гомберг М.А. Современные проблемы дерматовенерологии// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1997. № 6. С.4-8.
11. Скрипкин Ю.К., Федоров С.М., Адо В.А. и др. Атопический синдром// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1995. № 2. С.17-19.
12. Старокожко Л.Е. Критерии эффективности лечения и реабилитации детей, больных нейродермитом// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1996. № 1. С.25-26.
13. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей. Что является ведущим в эпидемиологии и патогенезе в настоящее время// *Аллергол.* 1998. № 3. С.45-52.
14. Торопова Н.П., Синявская О.В. Экзема и нейродермит у детей (Современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике) Екатеринбург. 1993. 87с.
15. Тухватуллина З.Г. Клетки Лангерганса// *Вестн. дерматол. и венерол.* 1994. № 5. С.23-24.
16. Bohm I., Bauer R. Th1-Zellen, Th2-Zellen und atopische Dermatitis// *Hautarzt.*, 1997. Vol.48 (4). P.223-227.
17. Bos J.D., Wierenga E.A., Sillevs Smitt J.H. et al. Immunodysregulation in atopic eczema// *Arch.Dermatol.*, 1992. Vol.128 (11). P.1509-1512.
18. Chan S., Henderson W.R., Li S.H., Hanifin J.M. Prostaglandin E2 control of T cell cytokine production is functionally related to the reduced lymphocyte proliferation in atopic dermatitis// *J.Allergy Clin.Immunol.*, 1996. Vol. 97 (1). P.85-94.
19. Escibano L.M. Endogenous peroxidase activity in human cutaneous and mast cells// *J.Histochem.Cytochem.* 1987. Vol.35. P. 213-256.
20. Garmann E.M., Gollnick H.P. Immunophenotyping of the cellular infiltrate in the early elicitation phase of contact dermatitis in the skin of presensitized atopic individuals// *Arch.Dermatol.Res.*, 1995. Vol. 287 (2). P.129-136.
21. Illing S., Gronauer K.J. Neurodermitis - atopische Dermatitis: Grundlagen, Ermaerung, Therapie. Stuttgart, 1991. 117 p.
22. Lever R., Turbitt M., Sanderson A., MacKie R. Immunophenotyping of the cutaneous infiltrate and of mono nuclear cell in the peripheral blood in patients with atopic dermatitis// *J.Invest.Dermatol.*, 1987. Vol. 89. P.4-7.
23. Leung D.Y. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases// *J.Allergy Clin.Immunol.*, 1995. Vol. 96 (3). P.302-318.
24. Maurer D., Stingl G. Immunmechanismen der atopischen Dermatitis// *Wien Klin.Wochenschr.*, 1993. Vol.105 (22). P.635-640.
25. McCoy J.P., Hanley Yanez K., Tharp M.D. Decrease in CD8+ lymphocytes in atopic dermatitis is associated with a preferential loss of cytotoxic effector cells rather than suppressor inducer cells// *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1993. Vol. 677. P.422-424.
26. Naish S.J. Handbook - Immunohistochemical Staining Methods. Carpinteria: DAKO Corporation, 1989. 235 p.
27. Reinhold U. Atopic Dermatitis/ Strategies for Im-



- minointerventions in Dermatology, ed. Burg G., Hammer R.G. Berlin-Tokyo: Springer, 1997. P.243-252.
28. Reinhold U., Kukel S., Goeden B. et al. Functional characterization of skin-infiltrating lymphocytes in atopic dermatitis// Clin. Exp. Immunol., 1991. Vol. 86 (3), P. 444-448.
  29. Schmolke B., Amon U., Zemcke N., Wolff H.H. Immunohistochemical studies with skin mast cells// Agents. Actions. 1994. 41 Spec No. P.49-50.
  30. Smoller B.R. Immunoperoxidase techniques in the evaluation of cutaneous lymphocytic infiltrates// Semin. Cutan. Med. Surg., 1996. Vol. 15 (4), P.300-307.
  31. Sugiura H., Uehara M. Mitosis of mast cells in skin lesions of atopic dermatitis// Acta Derm. Venereol., 1993. Vol. 73(4). P. 296-299.
  32. Warnke R., Levy R. Detection of T and B cell antigens with hybridoma monoclonal antibodies. Avidin-biotin-peroxidase method// J.Histochem. Cytochem. 1980. Vol.28. P.771-823.
  33. Wakita H., Sacanoto T., Tokura Y., Takigawa M. E-selection and vascular cell adhesion molecule-1 as critical adhesion molecules for infiltration of T lymphocytes and eosinophils in atopic dermatitis// J.Cutan.Patol., 1994. Vol. 21 (1). P.33-39.

УДК 615.83: 616-053.2

**В.Ю.Гуляев, В.И.Шилко, И.Е.Оранский**

**ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТОКОФЕРОЛ-ЭЛЕКТРОФОРЕЗА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ РИНОХЕЙЛОПЛАСТИКИ**

Уральская государственная медицинская академия

По данным литературы [1,3], у детей с врожденными расщелинами верхней губы («заячья губа», хейлосхиз) в 19-20% случаев отмечается келлоидообразование – обычно после реконструктивной ринохейлопластики [2]. Подобную частоту отмечают и другие авторы [10]. Один из авторов [10] считают келлоидообразование первичным поражением соединительной ткани, другие [6] – разновидностями доброкачественных новообразований – бластем. Но, так или иначе, по мнению большинства исследователей, вопросы лечения этого страдания сложны, а сама их терапия чаще – малоэффективна, что вполне объяснимо. Большинство данных по терапии келлоидных рубцов относится к электрофоретированию протеолитических ферментов [10,11] или ионов йода [11] различными видами постоянного электрического

тока (для ослабления или полного купирования келлоидообразования). Малая эффективность этих технологий обусловлена, на наш взгляд, значительной молекулярной массой ферментов – и, потому, их малой проницаемостью в келлоид и незначительной рассасывающей эффективностью ионов йода при его электрофорезе гальваническим током. Электрофоретирование же упомянутых лекарственных веществ импульсными низкочастотными токами (ДДТ, СМТ) также не способствует существенным сдвигам и не усиливает противокеллоидный эффект. Включения в качестве растворителя ферментных соединений и йода ДМСО (димексида) несколько активизирует процессы рассасывания бластемы, но и этот вариант лечебного воздействия не решает полностью проблем устранения косметического дефекта губы.

По некоторым данным [10], в основе патогенеза келлоидообразования лежат изменения свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности, усиление этих процессов.

Исходя из приведенных данных, можно предположить, что введение антиоксидантов, таких как витамин Е, может оказать определенное положительное действие в предупреждении и ликвидации келлоида.

Известно [9], что токоферола ацетат влияет на процессы ПОЛ в организме. Однако работ, посвященных физико-химическим исследованиям при его электрофоретировании, мы не встретили. Нет таких сведений и в сообщении [12] по применению токоферол-электрофореза из 50% раствора ДМСО при лечении ишемической болезни сердца.

Цель настоящей работы – физико-химические исследования и прижизненные электрофорезометрические измерения электрогенного переноса токоферола ацетата гальваническим и синусоидальными модулированными токами (СМТ) с последующим испытанием этого метода у детей, страдающих послеоперационным келлоидом верхней губы.

Таким образом, наши исследования проведены в три этапа:

1-й этап – модельные физико-химические исследования по токоферол-электрофорезу ГТ и СМТ.

2-й этап – прижизненные электрофорезометрические испытания электрофореза ГТ и СМТ в живую неповрежденную кожу верхней губы детей. По данным ведущих специалистов в области лекарственного электрофореза, эти испытания действительно могут служить контролем за электрогенным переносом лекарственных веществ в кожу биологических объектов [7,8].

3-й этап – клинические испытания токоферол-электрофореза ГТ и СМТ, а также лидаза-электрофореза ГТ у детей с послеоперационным келлоидом верхней губы.