

**А. И. НОВИКОВ
В. А. ОХЛОПКОВ
А. В. ГУБАРЕВА
Р. В. ГОРОДИЛОВ,
А. В. КОНОНОВ
И. Ю. ЛЕКАВИЧУС**

Омская государственная
медицинская академия

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАПУЛ И ПУСТУЛ ПРИ УГРЯХ ОБЫКНОВЕННЫХ

Исследованы 44 биоптата кожи папул и пустул при папулопустулезной форме угрей обыкновенных. Выявлено соответствие макроскопических и микроскопических признаков морфологических элементов. Дано гистологическое описание биоптатов, иммуногистохимическим методом идентифицированы популяции антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов памяти. Описаны принципиально различные механизмы морфогенеза морфологических элементов.

Введение

Угревая болезнь (акне) — одно из наиболее частых заболеваний кожи, поражающее до 95% людей в возрасте от 12 до 24 лет. Частота тяжелых форм составляет по данным различных исследователей 5 — 14% от общей заболеваемости акне [1,2]. В исходе воспалительного процесса у 95% пациентов на коже лица, груди, спины формируются стойкие косметические дефекты: дисхромии, псевдоатрофии, рубцы, толерантные к большинству методов косметической коррекции. Косметические проблемы значительно усугубляют социально-психологические, межличностные отношения, вызывают снижение качества жизни у больных, страдающих угревой болезнью. Многочисленные исследования показывают сложный мультифакториальный характер этиологии и патогенеза акне. В развитии угревой болезни играют роль эндокринопатии, обменные нарушения, дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, патология желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной системы, центральной и вегетативной нервной системы, снижение барьерно-защитной функции кожи. Клинические проявления при акне носят разнообразный характер, различаясь по распространенности, глубине поражения, степени выраженности патологического процесса [3,4,5,6,7].

Существует большое количество классификаций угревой болезни, они основаны на клинической картине заболевания, на оценке её степени тяжести, либо в основе лежат патогенетические факторы (классификация Суворовой К.Н., Котовой Н.В., 1997). Наиболее полной является классификация, предложенная G.Plewig, A.M. Kligman (1994).

В современных классификациях не отражен принцип сопоставления гистологической характеристики и клинической картины воспалительных элементов сыпи. В связи с этим предпринята попытка оценить и сопоставить клинические и гистологические при-

знаки воспалительных элементов и исследовать иммуноморфологические особенности формирования папул и пустул.

Материалы и методы

Исследование было проведено в дизайне когортного открытого проспективного сравнительного. Нами выполнено: клиническое обследование больных до, во время и после лечения; биопсия воспалительного элемента сыпи; гистологическое исследование биоптатов; иммуногистохимический метод исследования для оценки молекулярно-биологических маркеров воспалительного процесса при угрях обыкновенных; морфометрическая оценка структурных изменений; статистическая обработка результатов исследования.

Под наблюдением находился 61 пациент с угрями обыкновенными, папулопустулезной формой. У 30 больных в клинической картине превалировали папулы, поэтому они вошли в группу А (преимущественно папулезный тип), у 31 пациента — пустулы, они вошли в группу В (преимущественно пустулезный тип).

Биопсия папулы или пустулы с кожи спины была выполнена 44 больным. Только один, самый «яркий», превалирующий в количественном отношении элемент подвергнулся биопсии. Биоптаты кожи фиксировали в 10%-м забуференном растворе формалина (pH 7,2 — 7,4) в течение 10 — 20 часов с последующей проводкой и заливкой ориентированных кусочков в парафин «Histomix». С целью оценки гистологических изменений срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

При иммуногистохимическом методе исследования мембранные маркеры Т-лимфоцитов памяти — CD45RO и антигенпрезентирующих клеток — HLA-DR, Langerin, CD1.

Морфометрическим методом в гистологических препаратах оценивали состояние гистоархитектоники

элементов сыпи при угрях обыкновенных. Оценка качественного состава воспалительного инфильтрата проводилась с использованием иммуногистохимических методик путем подсчета позитивных клеток в 1 мм^2 .

Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилки. В связи с отсутствием нормальности распределения оценка различий в сравниваемых группах осуществлялась непараметрическими методами (критерий Манна-Уитни U). Для анализа сопряженности признаков использовался χ^2 .

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ STATISTICA 7.0.

Результаты

При гистологическом исследовании биоптатов папулы мы обнаруживали утолщение эпидермиса с формированием акантотических тяжей и явлениями баллонной дистрофии кератиноцитов. Воспалительный инфильтрат оценивался как умеренновыраженный, носил мононуклеарный характер, локализовался в дерме (рис. 1). Гистологическими признаками являлись: диффузный характер распространения клеток (макрофаги, лимфоциты) воспалительного инфильтрата, сохраненные сальные железы с умеренновыраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг них и волосные фолликулы с явлениями гиперкератоза в области инфундибулярной воронки (рис. 2).

В биоптатах кожи пустул мы обнаруживали доминирование воспалительной инфильтрации, носящей полиморфноклеточный характер, которая локализовалась как в эпидермисе, так и в дерме в виде очагового скопления нейтрофильных лейкоцитов (рис. 3). В сохраненных участках эпидермиса обнаруживались признаки слабовыраженного акантоза с сохранением зернистого слоя или его очаговым исчезновением. Обращали на себя внимание выраженная деструкция себоцитов сальных желез, полнокровные капилляры сосочкового слоя с расширенным просветом и явлениями выраженной миграции нейтрофильных лейкоцитов в эпителиальный пласт.

Иммуногистохимическим методом были идентифицированы популяции антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов памяти.

Профессиональные антигенпрезентирующие клетки ($\text{CD1}\alpha+$, $\text{Lan}+$) в биоптатах папул локализовались преимущественно в шиповатом и базальном слоях эпидермиса. Экспрессия HLA-DR антигенов визуализировалась на мембране кератиноцитов базального и супрабазального слоев эпидермиса и в дерме. CD45RO -лимфоциты локализовались диффузно в местах наибольшего скопления инфильтрата (табл. 1).

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов пустул нами выявлено уменьшение по сравнению с биоптатами папул количества профессиональных антигенпрезентирующих клеток кожи ($\text{CD1}\alpha+$ и $\text{Lan}+$). Они локализовались преимущественно в эпидермисе. Отмечалась выраженная экспрессия HLA-DR антигенов в области интрадермальных нейтрофильных инфильтратов и в пределах эпидермиса на мембранах кератиноцитов и эндотелиоцитов. CD45RO -лимфоциты располагались преимущественно вокруг пустулы, по ходу сосудов дермы (табл. 2).

В связи с малым объемом выборки для иммуногистохимических исследований (группа А — 21 наблюдение, группа В — 19 наблюдений) и отсутствием нормального распределения в исследуемых вариационных рядах для проверки статистических

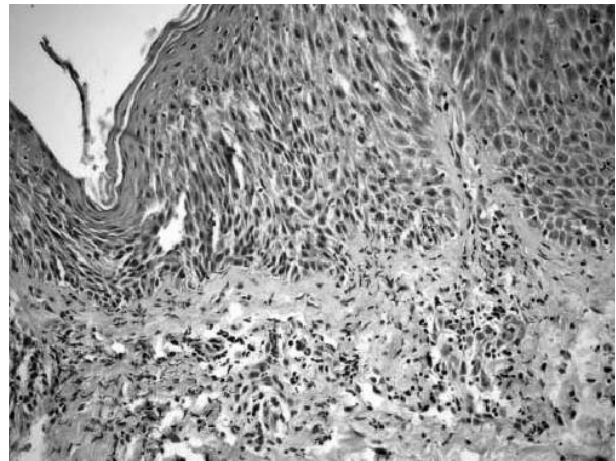


Рис. 1. Умеренно выраженный преимущественно мононуклеарный воспалительный инфильтрат в папуле с явлениями экзоцитоза клеток в эпителиальный пласт при угрях обыкновенных. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

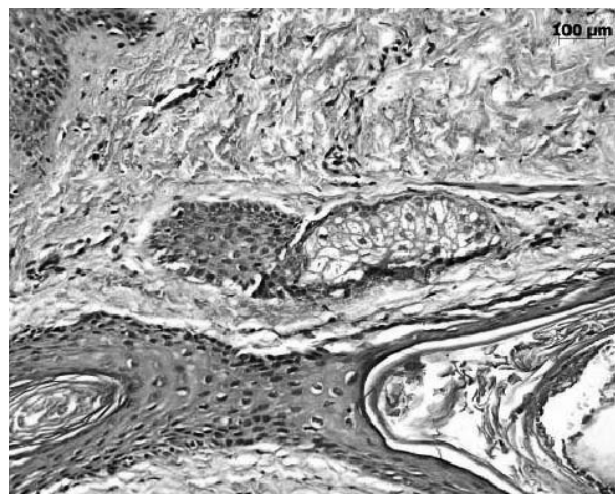


Рис. 2. Сохранная сальная железа в папуле с наличием вокруг неё скудной лимфоцитарной инфильтрации. Гиперкератоз устья волосного фолликула при угрях обыкновенных. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

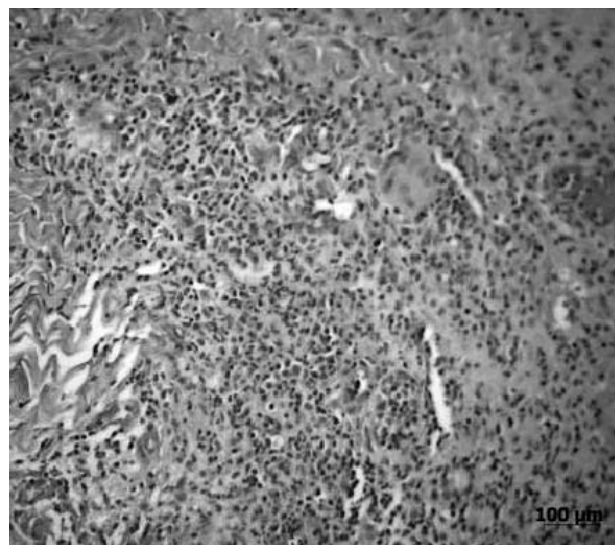


Рис. 3. Участок гистолита сальной железы, пропитанный нейтрофильными лейкоцитами — морфологический субстрат пустулы при угрях обыкновенных. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Таблица 1

Количество субпопуляций клеток воспалительного инфильтрата в папуле на 1 мм² среза (M±δ)

Популяция клеток	CD1α	Langerin	HLA-DR	CD45RO
Количество клеток	53,0±10,3	27,1±5,7	67,1±12,4	27,5±6,5

Таблица 2

Количество субпопуляций клеток воспалительного инфильтрата в пустуле на 1 мм² среза (M±δ)

Популяция клеток	CD1α	Langerin	HLA-DR	CD45RO
Количество клеток	46,8±8,6	23,5±5,4	62,5±9,4	21,0±4,6

Таблица 3

Данные непараметрического анализа достоверности нулевой гипотезы о равенности выборок группы А и В

Маркер	Количество наблюдений		Сумма рангов		U	Z	p
	Группа А	Группа В	Группа А	Группа В			
CD1α	21	19	503,5	316,5	126,5	2,0	0,048
Langerin	21	19	506,5	313,5	123,5	2,1	0,039
HLA-DR	21	19	480,5	339,5	149,5	1,4	0,175
CD45RO	21	19	547,0	273,0	83,0	3,2	0,001

Жирный — вероятность, с которой можно отвергнуть нулевую гипотезу

Таблица 4

Соответствие макроскопической и гистологической характеристик биоптируемого элемента сыпи

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА \ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА	ГРУППА А (ПАПУЛА)	ГРУППА В (ПУСТУЛА)
ПАПУЛА	21	3
ПУСТУЛА	1	19
ВСЕГО	22	22

p<0,05

гипотез с последующим принятием или отвержением нулевой гипотезы использовали непараметрический критерий для двух несвязанных выборок Манна-Уитни (U) (табл. 3).

На основании статистических результатов выявлено достоверное увеличение количества интраэпидермальных профессиональных антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов памяти у пациентов с преимущественно папулезным типом течения (группа А) по сравнению с больными с преимущественно пустулезным типом течения (группа В).

При анализе гистологической картины биоптатов разных элементов мы выявили статистически достоверное соответствие между клиническими и микроскопическими проявлениями сыпи, о чем свидетельствует высокое значение χ^2 (табл. 4).

Обсуждение

На основании обнаруженных нами статистически достоверных различий по иммунофенотипу инфильтрата и при оценке его качественного состава можно предположить о принципиально различных механизмах морфогенеза сыпи при угрях обыкновенных.

Формирование папулы происходит в условиях адекватного иммунного ответа. Продукты жизнедеятельности микробов и компоненты их разрушенной стенки поступают в эпидермис и фагоцитируются профессиональными антигенпрезентирующими клетками. В ходе процессинга антигенного материала происходит миграция клеток Лангерганса в зону краевых синусов регионарных лимфатических узлов. Последующая трансформация их в интерди- гитирующие клетки способствует формированию иммунного синапса, в ходе которого экспрессируются молекулы контактной адгезии, необходимые для интимного взаимодействия с Т-лимфоцитами памяти (CD45RO). Появление на их поверхности молекул CLA опосредует их направленную миграцию по кровеносному руслу в участки кожи, где произошло антигенное воздействие. Там Т- лимфоцит контактирует с эндотелиальной клеткой, которая уже несет на своей поверхности молекулы адгезии. Таким образом,

Формирование папулы происходит в условиях адекватного иммунного ответа. Продукты жизнедеятельности микробов и компоненты их разрушенной стенки поступают в эпидермис и фагоцитируются профессиональными антигенпрезентирующими клетками. В ходе процессинга антигенного материала происходит миграция клеток Лангерганса в зону краевых синусов регионарных лимфатических узлов. Последующая трансформация их в интерди- гитирующие клетки способствует формированию иммунного синапса, в ходе которого экспрессируются молекулы контактной адгезии, необходимые для интимного взаимодействия с Т-лимфоцитами памяти (CD45RO). Появление на их поверхности молекул CLA опосредует их направленную миграцию по кровеносному руслу в участки кожи, где произошло антигенное воздействие. Там Т- лимфоцит контактирует с эндотелиальной клеткой, которая уже несет на своей поверхности молекулы адгезии. Таким образом,

сформировавшаяся папула при угрях обыкновенных отражает адекватную реакцию иммунной системы в ответ на микробную экспансию, а увеличение нейтрофильных лейкоцитов в биоптате элементов сыпи и, особенно, их обнаружение в пласте эпидермиса свидетельствует о недостаточности иммунорегулирующих механизмов.

Тем не менее факт наличия нейтрофильной инфильтрации, пусть даже в умеренной степени и с явлениями экзоцитоза, не является поводом к отнесению данной гистологической картины к пустуле. Ведь по сути своей гнойничок характеризуется очаговым скоплением нейтрофильных лейкоцитов, а выявленная нами нейтрофильная инфильтрация имеет диффузный характер при достаточно сохранном строении волосяных фолликулов и сальных желез, чего не имеет место быть при пустулезном варианте сыпи.

Механизм формирования пустулы отличается от морфогенеза папулы. Обнаруженное нами достоверное снижение клеток Лангерганса в очагах поражения приводит к тому, что кератиноциты являются ведущими антигенпрезентирующими клетками, которые, вырабатывая цитокины воспалительного ответа, начинают стимулировать клетки эндотелия к экспрессии молекул, ответственных за миграцию нейтрофильных лейкоцитов. Именно этот путь, который подавлен при формировании папулы, в условиях абсолютной недостаточности профессиональных антигенпрезентирующих клеток способствует разворачиванию в очаге поражения классической экссудативной реакции, носящей выраженный гнойный компонент. Причины снижения количества профессиональных антигенпрезентирующих клеток, вероятно, связаны не столько с системной иммуносупрессией, которая, согласно исследованиям, все же присутствует у таких пациентов, сколько с подавлением созревания клеток Лангерганса.

Библиографический список

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адаскевич. — М.: Мед. кн., 2003. — 220 с.

2. Монахов С.А. Терапевтический индекс акне как основа дифференцированного подхода к лечению угревой болезни / С.А. Монахов // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2005. — № 1. — С. 67-70.

3. Кубанова А.А. Современные особенности патогенеза и терапии акне / А.А. Кубанова, В.А. Самсонов, О.В. Забненкова // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2003. — № 1. — С. 9-14.

4. Полонская Н.А. Методы коррекции постэруптивных изменений кожи при акне // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2003. — № 6. — С. 67-69.

5. Acne vulgaris / N. Zaenglein [et al.] // Dermatology / eds. L. Jean [et al.]. — London, 2003. — P. 531-544.

6. Haider A. Treatment of acne vulgaris / A. Haider, J.C. Shaw // JAMA. — 2004. — Vol. 292, № 6. — P. 726-735.

7. Plewig G. Acne and Rosacea / G. Plewig, A.M. Kligman, J.J. Jansen. — 3-rd ed. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer — Verlag, 2000. — 744 p.

НОВИКОВ Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней, ректор.

ОХЛОПКОВ Виталий Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней, проректор по экономической работе.

КОНОНОВ Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии, проректор по научной работе.

ГОРОДИЛОВ Роман Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом клинической патологии.

ЛЕКАВИЧУС Ирина Юрьевна, заведующая микологическим отделением Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера.

ГУБАРЕВА Алёна Владимировна, заочный аспирант кафедры кожных и венерических болезней.

Дата поступления статьи в редакцию: 30.10.2008 г.

© Новиков А.И., Охлопков В.А., Кононов А.В.,
Городилов Р.В., Лекавичус И.Ю., Губарева А.В.

Книжная полка

Никитин, А. Ф. Биология. Современный курс. — СПб: Спецлит, 2006. — 400 с. — ISBN : 5-299-00284-X.

Пособие содержит все разделы курса общей биологии в объеме программы средней школы и соответствует требованиям, предъявляемым к абитуриентам на приемных экзаменах в вузы по медицинским и биологическим специальностям. Наиболее подробно изложены разделы цитологии, генетики и экологии, составляющие основную часть школьной программы изучения общей биологии. Предлагаемое пособие дополняет школьные учебники. Для облегчения усвоения учебного материала основные понятия и термины выделены жирным курсивом. Напечатанный мелким шрифтом материал предназначен для расширения кругозора.