

На правах рукописи

Чурина Елена Георгиевна

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

14.00.16 – патологическая физиология

14.00.36 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ТОМСК - 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

**Климов
Владимир Васильевич**

доктор медицинских наук

**Уразова
Ольга Ивановна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор, профессор
кафедры патофизиологии
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

**Агафонов
Владимир Иванович**

доктор медицинских наук,
зав. лабораторией клеточных
и молекулярно-биологических
исследований ГУ НИИ психи-
ческого здоровья ТНЦ СО РАМН

**Иванова
Светлана Александровна**

Ведущая организация:

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск)

Защита состоится «09» ноября 2007 г. в 10-00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (634050, Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (634050, Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «03» октября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Суханова Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Атопический дерматит (АтД) является наиболее распространенной формой аллергического поражения кожи и представляет собой генетически детерминированное аллергическое воспаление, в основе которого лежит IgE-зависимый механизм формирования, стадийность и склонность к хроническому рецидивирующему течению [Скрипкин Ю.К., 1995; Hanifin J., Chan S.C., 1996; Огородова Л.М. и соавт., 2001; Neuman C., 2006]. За последние годы число больных АтД увеличилось в среднем 2 раза, изменился его патоморфоз: отмечается более раннее появление первых признаков заболевания, более тяжелое течение с расширением площади поражения кожи, увеличение числа больных с тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии и приводящим к инвалидности [Торопова Н.Н. и соавт., 1997; Zimmerman A., 2006; Nakagawa H., 2006].

Клинические проявления АтД многообразны и во многом определяются возрастом, в котором диагностируется заболевание. Как правило, АтД проходит в своем развитии стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии либо перетекать одна в другую. Ведущими критериями клинической диагностики АтД являются зуд кожи, полиморфизм высыпаний, типичная локализация, наследственная предрасположенность, возрастная стадийность, неспецифическая гиперреактивность кожи — склонность к сухости, раздражению, инфицированности [Огородова Л.М. и соавт., 2001; Торопова Н.П., Синявская О.А., 2003; Minn M.C., Soter N.A., 2006].

Огромное значение в диагностике и прогнозировании течения и исходов АтД имеют показатели иммунного статуса. АтД характеризуется высоким содержанием общего сывороточного IgE и множественной сенсibilизацией к вызывающим атопический ответ аллергенам (бытовым, эпидермальным, грибковым, пыльцевым, пищевым) [Zimmerman A., 2006]. При АтД имеет место нарушение Т-клеточной регуляции с преобладанием ответа, опосредованного Т-хелперами типа 2 (Th2) что, возможно, определяет наличие IgE-опосредованных реакций. Кроме того, для АтД характерны инфекции, индуцированные Herpes simplex virus, Varicella, вирусом бородавки и контагиозного моллюска, дерматомикозы, обусловленные Trichophyton, высокий процент колонизации Staphylococcus aureus, условно-патогенными грибами Candida albicans, Candida parapsilosis, Spegazzinia tessartha, Pitirosporum ovale [Ревякина В.А., Сенцова Т.Б., 1994; Ярилина Л.Г. и соавт., 2000; Harada Y. et al., 2004; Зверькова Ф.А., 2004; Xue Z.Y. et al., 2005; Atherton D.J., 2006], существенно осложняющие и усугубляющие течение болезни. Однако, несмотря на это, этиология и иммунопатогенез АтД во многом остаются неясными.

В настоящее время интенсивно изучается роль в патогенезе АтД различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, нарушений в клеточно-опосредованном звене иммунитета, а также особенности функционирования системы клеточной цитотоксичности. Система лимфоцитарной цитотоксичности, как известно, включает в себя НК-клетки (natural killer), на долю которых приходится около 15% от общего числа лимфоцитов, CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты и продукты их секреции - интерфероны (IFN- α , β , γ), фактор некроза опухоли (ФНО- α , β) [Michalkiewicz J. et al.,

2003]. На сегодняшний день наименее изученными из перечисленных факторов остаются $\gamma\delta$ T-клетки, экспрессирующие на своей поверхности маркер CD8 $\alpha\alpha$ [Glatzel A. et al., 2002; Kenna T. et al., 2004; Ponomarev E.D. et al., 2006; Vesosky B., Turner O.C., 2007]. Показано, что $\gamma\delta$ T-клетки преимущественно локализуются на слизистых оболочках, в коже (10% эпидермальных T-клеток), а также в периферической крови, где их количество у здоровых людей составляет, по данным разных авторов, от 2 до 5%. Основной функцией $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, предположительно, является защита кожи и слизистых оболочек против оппортунистических инфекций вирусной и бактериальной этиологии (стафилококки, стрептококки, микобактерии, вирусы группы герпеса, ВИЧ и др.) [Molne L. et al., 2003; Couedel C. et al., 2004; Szereday L. et al., 2006]. Вместе с тем, вопросы участия $\gamma\delta$ T-клеток в распознавании антигенов, развитии иммунопатологических процессов, в том числе в патогенезе АтД, до сих пор остаются открытыми, что объясняет актуальность проблемы изучения эффекторного иммунитета при АтД, как с точки зрения постижения сущности заболевания, так и его диагностики, прогноза и разработки программ эффективной патогенетически обоснованной профилактики и терапии.

Цель исследования: установить особенности иммунопатологических проявлений атопического дерматита в зависимости от стадии и клинического течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Дать сравнительную оценку клинико-иммунологического статуса у больных атопическим дерматитом в стадии обострения и ремиссии заболевания.
2. Выявить взаимосвязь показателей клинического статуса и иммунологической реактивности при атопическом дерматите с учетом стадии заболевания.
3. Охарактеризовать клинические особенности и факторы дисрегуляции гуморального и клеточного звеньев иммунитета при обострении атопического дерматита, осложненного фурункулезом и грибковой инфекцией; выделить иммунопатогенетические факторы, сопутствующие осложненному течению атопического дерматита.
4. Установить специфические признаки дисрегуляции иммунитета при атопическом дерматите в сравнении с герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей.

Научная новизна исследования

Проведена комплексная оценка клинико-иммунологического статуса больных атопическим дерматитом в стадии ремиссии и обострения – без осложнений и при осложнении фурункулезом и грибковой инфекцией. Установлено, что обострение и ремиссия атопического дерматита характеризуются однонаправленными изменениями иммунного статуса (снижение содержания CD8 $\alpha\beta$ +, CD16+-лимфоцитов на фоне увеличения численности CD72+-В-клеток). При этом отличительной чертой острого периода заболевания является выраженное увеличение количества $\gamma\delta$ T-клеток в крови. Определены факторы прогноза обострения атопического дерматита, осложненного фурункулезом и грибковой инфекцией кожи. Впервые показано, что формированию

инфекционных осложнений атопического дерматита сопутствует снижение содержания $\gamma\delta$ T-клеток в крови, что при присоединении грибковой инфекции более выражено, чем при фурункулезе, и сочетается со снижением числа CD8 $\alpha\alpha$ + лимфоцитов и дисрегуляцией гуморального звена иммунитета. Обнаружена отрицательная корреляция содержания $\gamma\delta$ T- и CD8 $\alpha\alpha$ + лимфоцитов в крови со степенью тяжести, распространенностью и клиническими проявлениями поражения кожи при атопическом дерматите. Представлены иммунологические признаки, отличающие атопический дерматит от псевдоаллергической крапивницы и герпетической инфекции. В частности установлено, что особенностью дисрегуляции иммунитета при атопическом дерматите является увеличение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и CD72+-В-клеток на фоне снижения числа CD8 $\alpha\beta$ +, CD16+-лимфоцитов в крови. При этом содержание $\gamma\delta$ T- и CD8 $\alpha\alpha$ -клеток при герпетической инфекции сохраняется в пределах нормы, в то время как при псевдоаллергической крапивнице оно существенно выше, чем при атопическом дерматите.

Практическое и теоретическое значение работы

Полученные данные о характере дисбаланса гуморального и клеточного иммунитета, его естественного и специфического звеньев и об изменениях численности CD8 $\alpha\alpha$ + и $\gamma\delta$ T-клеток не только расширяют существующие представления об иммунопатогенезе атопического дерматита, но и могут быть положены в основу разработки методов патогенетически обоснованной иммунокорректирующей терапии заболевания. Продемонстрировано, что оценка содержания $\gamma\delta$ T-клеток и CD8 $\alpha\alpha$ + лимфоцитов в периферической крови дает возможность прогнозировать риск осложнений атопического дерматита фурункулезом и грибковой инфекцией. Установлены специфические иммунопатогенетические факторы, отличающие атопический дерматит от псевдоаллергической крапивницы и герпетической инфекции. Кроме того, выделены показатели гуморального и клеточного иммунитета, обнаруживающие тесную корреляцию с распространенностью, тяжестью клинического течения и основными клиническими проявлениями атопического дерматита.

Положения, выносимые на защиту:

1. Механизм иммунного дисбаланса при атопическом дерматите связан с дефицитом CD8 $\alpha\beta$ +, CD16+-лимфоцитов на фоне увеличения численности CD72+-В-клеток в крови, проявляющимся в период ремиссии, а также (наряду с повышением общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+-, CD4+- и $\gamma\delta$ T-клеток) на стадии обострения заболевания.
2. Развитию инфекционных осложнений (фурункулез, грибковая инфекция) при атопическом дерматите сопутствуют пониженное содержание $\gamma\delta$ T- и CD8 $\alpha\alpha$ + лимфоцитов в периферической крови в условиях дисрегуляции гуморального звена иммунитета.
3. Степень тяжести, распространенность и клинические проявления воспаления кожи при атопическом дерматите взаимосвязаны с содержанием IgM, CD72+-В-клеток и цитотоксических ($\gamma\delta$ T, CD8 $\alpha\alpha$ +, CD8 $\alpha\beta$ +, CD16+) лимфоцитов в крови.

4. Особенностью дизрегуляции иммунитета при atopическом дерматите в сравнении с герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей является увеличение содержания CD72⁺-В-клеток на фоне снижения числа CD8 $\alpha\beta$ ⁺-, CD16⁺-лимфоцитов в крови. При этом содержание $\gamma\delta$ T- и CD8 $\alpha\alpha$ -клеток при atopическом дерматите выше, чем при герпетической инфекции, но ниже, чем при псевдоаллергической крапивнице.

Реализация и апробация работы. Основные положения диссертации докладывались, обсуждались и получили одобрение на V международном конгрессе «Науки о человеке» (Томск, 2004); международной конференции «Качество – стратегия 21 века» (Томск, 2005); международной конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2005); на I Международной Пироговской научно-медицинской конференции аспирантов и студентов (Москва, 2006); на VII Международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2006); на XII Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность» (Томск, 2006); на заседании Томского областного общества иммунологов-аллергологов (Томск, 2006). Результаты исследования внедрены в педагогический процесс на кафедрах патологической физиологии и иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава для обучения студентов, а также используются при подготовке интернов и ординаторов.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 7 печатных работах, в том числе 2- в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав и выводов. Работа изложена на 110 страницах машинописного текста, включает библиографический список из 154 источников (в том числе 100 зарубежных) и 13 таблиц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 86 пациентов (54 женщины и 32 мужчины) в возрасте от 18 до 50 лет ($29,6 \pm 5,4$ лет). Пациенты были распределены на 6 групп (табл. 1). Первые две группы составляли пациенты, страдающие atopическим дерматитом (АтД) в стадии ремиссии и в стадии обострения (12 и 27 человек соответственно). Еще две группы составили пациенты, страдающие АтД, осложненным грибковой инфекцией ($n=10$) и фурункулезом ($n=9$). Дополнительно были обследованы две группы сравнения, в которые вошли пациенты, страдающие герпетической инфекцией ($n=20$) и псевдоаллергической крапивницей ($n=8$) (табл. 1).

Фурункулез диагностировали по наличию одиночных и множественных фурункулов. Проводили посев содержимого фурункула на флору и чувствительность к антибиотикам (бактериологический анализ). Исследования выполнялись на базе Томской городской бактериологической лаборатории. Диагноз грибковой инфекции подтверждался микроскопическим и культуральным исследованием соскоба с кожи с посевом патологического материала на среду Сабуро. Исследования выполнялись на базе МО «Здоровье» (г. Томск). Диагноз HSV (Herpes simplex virus)-инфекции верифицировали путем выявления противовирусных антител к вирусу простого

герпеса методом иммуноферментного анализа (ВектоВПГ-IgM-стрип, ВектоВПГ-IgG-стрип, ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и ДНК HSV (ВектоВПГ-ДНК-ампли, ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Исследования проводились на базе НПО «Вирион» (г. Томск).

Таблица 1

Характеристика групп исследования						
Пол	Атопический дерматит				Герпетическая инфекция	Крапивница
	Ремиссия	Обострение				
		Без осложнений	С осложнениями			
			Фурункулез	Грибковая инфекция		
Мужчины	7	13	4	8	4	3
Женщины	5	14	5	2	16	5
Всего	12	27	9	10	20	8

Основным критерием включения пациентов с АД в исследование была верификация диагноза, формы и стадии заболевания по МКБ-10 и по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), предусматривающей балльную оценку шести объективных и субъективных симптомов. Для верификации диагноза АД всем пациентам проводились скарификационные пробы с аллергенами. Диагноз псевдоаллергической крапивницы верифицировался на основании отсутствия сенсibilизации к каким-либо аллергенам при проведении скарификационных проб. Методика оценки проявлений и степени тяжести АД SCORAD включала комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений (А), их выраженность или интенсивность (В), субъективные симптомы (С). Критериями исключения пациентов из исследования были: возраст менее 18 или более 50 лет, наличие в анамнезе и на момент осмотра видимой сопутствующей патологии инфекционного генеза (в течение последних 3 месяцев) (за исключением фурункулеза и грибковой инфекции при АД в соответствии с целью настоящего исследования).

Для обследования привлекалась контрольная группа из 15 здоровых доноров (5 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 21 до 37 лет ($27,5 \pm 4,7$ лет). Критериями включения добровольцев в контрольную группу были: возраст, аналогичный возрасту обследованных больных с АД, псевдоаллергической крапивницей и герпетической инфекцией, отсутствие в анамнезе и на момент осмотра видимой сопутствующей патологии инфекционного и неинфекционного генеза.

Обследованные здоровые доноры и пациенты не получали этиотропной антибактериальной и противовирусной терапии или лечения глюкокортикостероидами и иммуномодулирующими препаратами.

Подсчет форменных элементов в периферической крови проводили общепринятыми гематологическими методами. Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови осуществляли методом радиальной иммунодиффузии в агаре. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови

оценивали методом непрямой флуоресценции с использованием моноклональных антител (ООО "Сорбент", г. Москва) к CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты), CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16+ (NK-клетки) и CD72+ (В-клетки) лимфоцитам. Для определения субпопуляций $\gamma\delta$ T- и CD8 α -клеток использовали моноклональные антитела производства фирмы «Bioscience» (США).

Статистическую обработку полученного материала проводили методами вариационной статистики с определением средней арифметической \bar{X} и ошибки среднего s . Проверка гипотезы о нормальном распределении генеральной совокупности проводилась по значениям коэффициентов асимметрии A_s и эксцесса E_s . Поскольку рассчитанные значения коэффициентов асимметрии и эксцесса превосходили критические величины, приводимые в упомянутых таблицах для уровня значимости $\alpha=0,05$, гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Проверку статистических гипотез о различии между группами проводили с использованием непараметрического U - критерия Манна Уитни для попарно несвязанных выборок. Анализ данных проводился при помощи программы Statistica 5.5 for Windows фирмы Statsoft. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями клинического и иммунного статуса у больных атопическим дерматитом рассчитывали коэффициент взаимной сопряженности Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика больных атопическим дерматитом в период обострения и ремиссии заболевания

По результатам анализа иммуно-аллергологического анамнеза и клинической симптоматики у больных АД устанавливалась отягощенная наследственность по атопическим заболеваниям (в 75% случаев), непрерывно-рецидивирующий характер течения патологического процесса, преимущественно генерализованная форма поражения кожных покровов (74,1%), сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (холецистит, гастрит, дисбактериоз кишечника) (48%).

Распространенность процесса оценивалась по площади пораженной кожи в % (правило девяток), она колебалась от 11,0% до 94,5% и в среднем составляла $48,2\pm 24,7\%$.

Симптомы эритемы, отека, образования папул, мокнутия, эскориаций, лихенификации, сухости, оценивались от 0 до 3 баллов, сумма всех 6 симптомов суммировалась и составляла 15,9 баллов.

Симптомы зуда и нарушения сна оценивались от 0 до 10 баллов, суммировались, индекс SCORAD* - вычисляли по формуле (1): $S=A/5+7B/2+C$.

Величина индекса SCORAD колебалась в пределах 30,7-78,5 и в среднем составляла $69,24\pm 25,9$ (табл. 2).

Выраженность внешних проявлений АД существенно различалась в зависимости от клинического варианта болезни. В остром периоде АД протекал, как правило, в виде экземы или эритродермии с наличием экссудативных, пролиферативных

или смешанных клинико-морфологических проявлений. Для больных с экссудативной формой АтД было характерным преобладание в клинической картине отёка, гиперемии, зуда, экссудации, т.е. симптомов, характеризующих раннюю фазу воспаления. В то же время, у больных с пролиферативной и смешанной формами, наряду с перечисленными признаками, регистрировались также симптомы поздней фазы воспалительного процесса, такие как инфильтрация, лихенификация, вегетативный дисбаланс кожи в виде белого дермографизма.

Таблица 2

Характеристика выраженности клинических проявлений
у больных атопическим дерматитом

Показатель	Значение
Распространенность кожного процесса, %	11,0-94,5
Средний показатель распространенности процесса (А)*, %	48,2±24,7
Средний показатель выраженности симптомов (В)*, баллы	15,9±6,8
Средний показатель выраженности зуда, нарушения сна (С)*, баллы	8,7±1,3
Разброс индекса SCORAD*	30,7-78,5
Среднее значение индекса SCORAD	69,24±25,9

Примечание: А* - распространенность процесса - это площадь пораженной кожи в % (правило девяток), В* - симптомы эритемы, отека, образования папул, мокнутия, эскориаций, лихенификации, сухости оценивались от 0 до 3 баллов, сумма всех 6 симптомов суммировалась, С* - симптомы зуда и нарушения сна оценивались от 0 до 10 баллов, суммировались, индекс SCORAD* - вычисляли по формуле: $S=A/5+7B/2+C$.

Что касается длительности острого периода, то у больных с экссудативной формой АтД обострение протекало в течение 3-5 дней. Продолжительность острого периода более 7 дней отмечалась у пациентов с пролиферативной (48,1% больных) и смешанной (29,6% больных) формами.

Ремиссия, как известно, является закономерной фазой хронически протекающей болезни и, с общепатологической точки зрения, не может рассматриваться как возврат организма к состоянию здоровья. Выделяют полную и неполную ремиссии.

В период неполной ремиссии в местах локализации очагов у больных отмечалось изменение цвета кожи от слабого до выраженного оттенка. Наряду с инфильтрацией обращала на себя внимание повышенная рельефность кожи, чаще всего кожа была мало эластичной, сухой, отдельными островками располагались очажки лихенификации и эскориации. Площадь поражения кожных покровов составляла от 9% до 32%, патологические элементы локализовались в основном на лице, верхней трети части грудной клетки, в области сгибаемых поверхностей колен и локтевых суставов. Вместе с вышеуказанными объективными показателями, у всех больных отмечались субъективные признаки, характеризующие кожную гиперчувствительность и нарушение состояния вегетативной нервной системы. Жалобы на зуд предъявляли 8,3% больных, сухость кожи - 55,6%, нарушение сна - 16,7% пациентов.

Клинические симптомы, выявленные с применением профиля Вейна [Ласица О.И., Бережной В.В., 2001], подтверждали преобладание ваготонии у большинства из обследованных пациентов: бледный цвет кожи, усиление сосудистого рисунка, повышенные утомляемость и потоотделение, белый дермографизм, высокая влажность кистей рук и стоп, плохая переносимость холода и повышенное ощущение зябкости, снижение аппетита, нарушение психоэмоционального тонуса. Таким образом, интегральная оценка вегетативного обеспечения у обследованных больных, проведенная с использованием профиля Вейна, свидетельствует о преобладании ваготонии в период неполной ремиссии АтД. В случае полной ремиссии АтД кожа больных в местах локализации очагов по внешним признакам соответствовала атрофическому процессу, чаще имела бледно-синюшный оттенок с выраженной рельефностью и складчатостью. Площадь поражения составляла менее 9%, чаще всего поражалась кожа в области сгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, реже — в области лица. На основе тестов первого и второго уровня была проведена верификация аномалий иммунитета в обследованных группах (рис. 1).

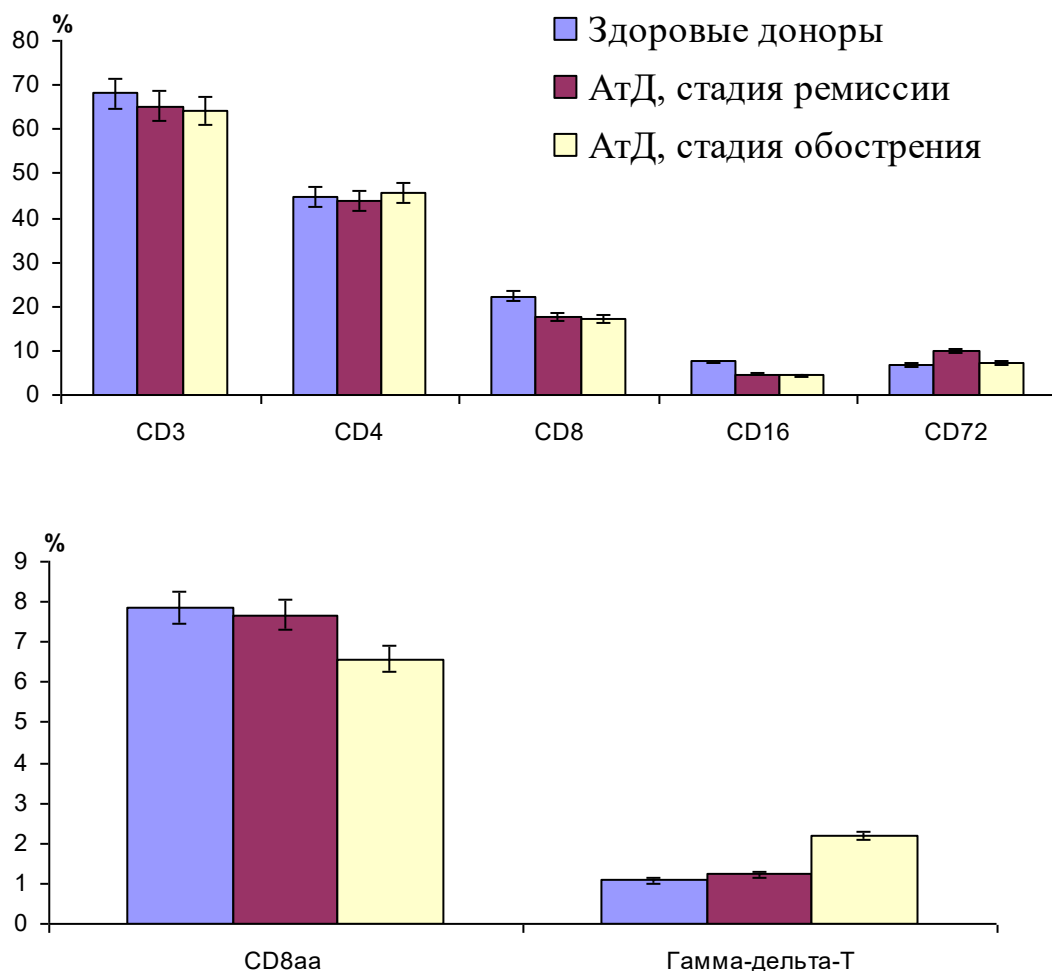


Рис. 1. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с атопическим дерматитом в стадии обострения и ремиссии

Примечание: здесь и в последующих рисунках АтД – атопический дерматит

У пациентов с АтД в период ремиссии общее количество лейкоцитов (ОКЛ), численность лимфоцитов и CD3⁺-, CD4⁺-Т-клеток в крови сохранялись в пределах нормы. Среднее содержание CD8 α и γ Т-клеток также не претерпевало выраженных изменений по сравнению со здоровыми донорами. Наряду с этим, устанавливалось снижение количества CD16⁺-натуральных киллеров и CD8 α β -Т-лимфоцитов при одновременном увеличении относительного и абсолютного количества CD72-В-клеток. Кроме того, обнаруживалось увеличение концентрации IgM в крови. Содержание IgG, IgA соответствовало таковому у здоровых доноров.

В период обострения АтД отмечались несколько иные изменения. Так, к примеру, ОКЛ, абсолютное количество лимфоцитов и CD3⁺-, CD4⁺-клеток оказались выше не только нормы, но и величины соответствующих показателей у больных АтД в стадии ремиссии. При этом количество CD8 α -Т-клеток сохранялось в пределах нормы. Количество CD16⁺-лимфоцитов, равно как и в период ремиссии АтД, было ниже контрольного уровня. Между тем, относительное количество CD8 α β -Т-лимфоцитов было ниже нормы, в то время как их абсолютное число было аналогичным таковому в контроле, но существенно выше, чем у больных АтД в период ремиссии. Выше, чем в норме (практически вдвое) и в фазу ремиссии АтД оказалось также относительное и абсолютное содержание γ Т-клеток.

Относительное содержание CD72-В-лимфоцитов было нормальным, но несколько ниже, чем в стадию ремиссии, однако их абсолютное содержание достоверно превышало уровень контроля. Содержание иммуноглобулинов всех трех классов не изменялось сравнительно с нормой.

Таким образом, на основе иммунологических тестов первого и второго уровня выявлено, что в стадии обострения и ремиссии АтД имеют место однонаправленные изменения параметров иммунного статуса, проявляющиеся снижением процентного содержания CD8 α β -Т-лимфоцитов, численности натуральных киллеров на фоне увеличения числа В-клеток. Наряду с этим, отмечаются признаки, отличающие стадию обострения от фазы ремиссии АтД, а именно увеличение в острый период заболевания ОКЛ, абсолютного содержания лимфоцитов и их CD3⁺-, CD4⁺-фракций при нормальной абсолютной численности CD8 α β -клеток, а также повышение процентного (в 3 раза) и абсолютного (в 1,8 раза) количества γ Т-клеток.

По данным литературы, касающимся исследований иммунопатогенеза АтД, показано, что в процесс аллергического воспаления при атопическом поражении кожи вовлекается целый ряд клеток (тучные клетки, макрофаги, инфильтрирующие ткани эозинофилы, лимфоциты) и цитокинов: интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Обнаруженное нами увеличение содержания В-лимфоцитов в крови при обострении и в фазу ремиссии АтД объясняется, вероятно, тем, что при непосредственном воздействии причинного аллергена на кожу больного АтД происходит активация антигенпредставляющих клеток – клеток Лангерганса, инфильтрирующих эпидермис, которые несут на своей поверхности IgE-антитела. Активированные клетки Лангерганса мигрируют в лимфатические узлы, где в свою

очередь активируют Th2-лимфоциты, секретирующие провоспалительные цитокины, играющие основную роль в формировании гуморального иммунитета и поддержании аллергического воспаления в коже, в частности IL-4, IL-5, IL-13. При этом установленный иммунный ответ по Th2-типу подавляет функцию и активацию Th1-клеток. Увеличение содержания IgM в крови у больных АтД – признак активации В-звена иммунитета. Известно, что иммуноглобулины класса М первыми образуются в процессе развития гуморального иммунного ответа, экспрессию генов, контролирующую синтез μ -цепей иммуноглобулинов, регулируют IL-2 и INF- γ . Предполагается, что IgM, также как и другие конститутивно синтезируемые антитела, не только участвует в поддержании гомеостаза аутоиммунной реактивности, но и оказывает противовоспалительное действие путем нейтрализации антигенов, индукции синтеза цитокинов с противовоспалительной активностью, аттенуации комплементзависимого повреждения тканей, что объясняет повышение его сывороточной концентрации в период ремиссии АтД [Dillon H.C.Jr., 2004].

На фоне увеличения численности В-лимфоцитов в крови у обследованных в настоящей работе больных АтД (как уже указывалось выше) количество CD3⁺, CD4⁺-клеток также увеличивалось (в фазу обострения) или сохранялось в пределах нормы (в период ремиссии). Это, учитывая общеизвестный факт того, что клеточный иммунитет опосредован цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами, свидетельствует о сохраняющейся реактивности Т-клеточного звена иммунитета у данной категории больных, как в период ремиссии, так и в фазу рецидива болезни.

С другой стороны, количество лимфоцитов с киллерной активностью – доля CD8⁺-лимфоцитов и процентное и абсолютное содержание CD16⁺-клеток, при АтД оказалось сниженным относительно такового у здоровых доноров, что может быть расценено как фактор угнетения клеточного иммунитета.

Цитотоксические Т-клетки (Т-киллеры) и NK-клетки рассматриваются как два взаимодополняющих инструмента. Традиционно считалось, что существует две самостоятельные CD8⁺-субпопуляции: цитотоксические Т-клетки (Т-киллеры) и Т-супрессоры. В настоящее время ученые придерживаются того мнения, что в зависимости от конкретной иммунологической ситуации - дозы антигена, времени введения, характера самого антигена, длительности развития иммунного процесса и других факторов - та же самая CD8⁺-субпопуляция лимфоцитов может выступать в роли и киллеров, и супрессоров.

Что касается натуральных киллеров, то уникальность этой особой популяции лимфоцитов состоит в том, что их литическая активность против клеток-мишеней (собственных клеток организма, трансформированных под действием повреждающих факторов) проявляется при первичном контакте без предварительной сенсibilизации, которая требуется, например, Т-лимфоцитам для превращения их в специфические цитотоксические клетки. С позиции специфического иммунитета предпочтительнее рассматривать регуляторную роль натуральных киллеров, поскольку их активация, опосредованная через CD16-антиген, проявляется секрецией ряда цитокинов (IL-2, -5, -8, INF- γ , фактор некроза опухоли α , ГМ-КСФ), ответственных за клеточно-опосредованный иммунный ответ, стимуляцию гемопоэза, дифференцировку и

мобилизацию эозинофилов, контроль воспалительной реакции в очаге.

Показана способность цитотоксических CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов к индукции апоптоза. Один из механизмов, лежащих в основе цитотоксического эффекта CD8⁺-Т-лимфоцитов и NK-клеток – запуск летальной клеточной программы через специфический Fas-рецептор, а также дезорганизация мембраны клеток перфоринами с последующим высвобождением, внутриклеточной «инъекцией» гранзимов и активацией ферментативного каскада ДНК-фрагментирующих каспаз. С другой стороны, модуляция запрограммированной гибели иммунокомпетентных клеток является одним из основополагающих патогенетических факторов развития целого ряда заболеваний. Обнаружено, что NK-клетки активно участвуют в киллинге лимфоцитов, активированных рядом антигенов (в том числе пищевых) и, таким образом, способны обеспечивать иммунологическую толерантность организма, в частности к пище, блокировать развитие аллергической реакции. Таким образом, снижение количества цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов и NK-клеток при АтД – неблагоприятный фактор.

Как уже указывалось выше, согласно полученным результатам, особое внимание обращало на себя выраженное увеличение в период обострения АтД количества (как относительного, так и абсолютного) $\gamma\delta$ Т-клеток, в то время как, в период ремиссии заболевания, оно нормализовалось. При этом содержание CD8 $\alpha\alpha$ практически не изменялось в динамике АтД.

Фракция $\gamma\delta$ Т-клеток является мало изученной. Вопрос их участия в иммунитете при различных заболеваниях, в частности в иммунопатогенезе АтД, остается открытым, что обуславливает его важность и актуальность.

Показано, что $\gamma\delta$ Т-клетки экспрессируют молекулу CD3, но не экспрессируют ни α -, ни β -цепи TCR – специфического рецептора Т-лимфоцитов. На них обнаруживается TCR, состоящий из двух других полипептидных цепей – γ и δ . Молекула CD4 на $\gamma\delta$ Т-клетках не экспрессируется. Молекула CD8 экспрессируется лишь на части $\gamma\delta$ Т-клеток, но не в виде $\alpha\beta$ -гетеродимера, как на CD8 $\alpha\beta$ -клетках, а в форме гомодимера из двух α -цепей - CD8 $\alpha\alpha$. Таким образом, CD8 $\alpha\alpha$ -Т-клетки представляют собой субпопуляцию $\gamma\delta$ Т-клеток. Молекулярные механизмы выбора дифференцировки клетки-предшественницы лимфопоэза в $\gamma\delta$ Т- и $\alpha\beta$ Т-клетки точно неизвестны [Ponomarev E.D. et al., 2004].

$\gamma\delta$ Т-клетки, равно как и $\alpha\beta$ Т-лимфоциты, могут быть продуцентами цитокинов и, возможно, клетками, выполняющими функцию цитотоксических или супрессорных лимфоцитов. Последние данные свидетельствуют о том, что $\gamma\delta$ Т-клетки напрямую вовлечены в формирование врожденного иммунитета. Предполагается, что их функцией является запоминание патогенов, поражавших человеческий организм в прошлом, и отражение их новых атак [Taguchi A. et al., 2004; Szereday L., 2006].

В аспекте выше представленных сведений, можно думать, что увеличение содержания $\gamma\delta$ Т-клеток в крови, определяющееся во время обострения АтД и отсутствующее в фазу ремиссии болезни, служит проявлением перестройки Т-клеточной реакции иммунитета в направлении более ранних и, возможно, более

эффективных в данной ситуации лимфоцитов, компенсирующей относительный дефицит Т-клеток, в том числе классических цитотоксических CD8 $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов. Однако это лишь предположение, которое требует дальнейшего более детального рассмотрения.

Тем не менее, на основании полученных результатов, можно с полной уверенностью утверждать, что формирующийся при АтД лимфоцитоз с увеличением ОКЛ мог обуславливаться увеличением содержания не только В-лимфоцитов, что закономерно для данной патологии, но и численности $\gamma\delta$ Т-клеток и, за счет этого, популяции CD3+-Т-лимфоцитов, что позволяет предполагать важную роль $\gamma\delta$ Т-клеток в иммунопатогенезе АтД.

Взаимосвязь клинических и иммунологических показателей у больных атопическим дерматитом

Наряду с выше представленными данными, мы провели исследование взаимосвязи показателей клинического статуса и иммунологической реактивности при АтД с учетом стадии течения заболевания. Для оценки зависимости между показателями клинического и иммунного статуса у больных с не осложненным обострением АтД рассчитывался коэффициент взаимной сопряженности Спирмена. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Коэффициенты сопряженности между показателями клинического течения и иммунного статуса у больных с не осложненным обострением атопического дерматита

Показатель	$\gamma\delta$ Т, %	CD8 $\alpha\alpha$ +, %	CD8 $\alpha\beta$ +, %	CD16+, %	CD72+, %	IgM, г/л
Зуд	R=-0,23; p>0,05	R=-0,11; p>0,05	R=0,66; p<0,05	R=0,69; p<0,05	R=-0,11; p>0,05	R=-0,68; p<0,05
Отек	R=-0,17; p>0,05	R=-0,15; p>0,05	R=0,68; p<0,05	R=0,67; p<0,05	R=-0,23; p>0,05	R=-0,64; p<0,05
Экссудация	R=-0,13; p>0,05	R=-0,64; p<0,05	R=0,29; p>0,05	R=0,32; p>0,05	R=-0,15; p>0,05	R=-0,13; p>0,05
Распространенность процесса	R=-0,67; p<0,05	R=-0,68; p<0,05	R=0,279; p>0,05	R=0,21; p>0,05	R=-0,67; p<0,05	R=-0,11; p>0,05
Тяжесть клинического течения	R=-0,79; p<0,05	R=-0,58; p<0,05	R=0,69; p<0,05	R=0,71; p<0,05	R=-0,59; p<0,05	R=-0,22; p>0,05

Как следует из представленных данных, у больных с обострением АтД пониженное содержание CD8 $\alpha\beta$ + и CD16+-лимфоцитов в крови имело положительную связь с выраженностью таких симптомов, как зуд и отеки, а так же с тяжестью течения АтД, что позволяет рассматривать факт снижения количества данных лимфоцитов в крови как неблагоприятный признак, прогнозирующий высокую активность воспалительного процесса. В то же время, содержание $\gamma\delta$ Т- и CD72+-клеток, количество которых заметно увеличивалось, проявляло отрицательную взаимосвязь с распространенностью процесса и тяжестью клинического течения заболевания.

Аналогичная взаимосвязь устанавливалась и в отношении CD8 $\alpha\alpha$ +лимфоцитов. Исходя из спектра функциональной активности клеток данного типа, можно думать, что $\gamma\delta$ T- и CD8 $\alpha\alpha$ +лимфоциты способны сдерживать высокую активность гуморального звена иммунитета и обусловленное этим повреждение. В дополнение, об этом свидетельствовала обратная взаимосвязь количества CD8 $\alpha\alpha$ +клеток с выраженностью экссудации, а содержания IgM в сыворотке крови с выраженностью таких симптомов, как зуд и отеки.

Наряду с этим, каких-либо статистических значимых корреляций между клиническими и иммунологическими показателями в период ремиссии АтД нами установлено не было.

Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика больных с обострением атопического дерматита, осложненного фурункулезом и грибковой инфекцией

Больные АтД подвержены инфекционным заболеваниям кожи. Самыми частыми инфекционными осложнениями АтД являются рекуррентные гнойные поражения кожи и грибковые кожные инфекции. Кроме того, в настоящее время инфекция рассматривается в качестве одного из основных этиологических факторов АтД. В пользу инфекционной гипотезы приводятся серьезные теоретические аргументы.

Наибольшее количество пациентов с пиогенными осложнениями и грибковой инфекцией было при экссудативной и смешанной, а без осложнений — при пролиферативной форме АтД (табл. 4); заболевание чаще вызывалось пищевыми и поливалентными аллергенами. Процесс чаще был распространённым в обеих группах больных, наиболее тяжёлая степень заболевания отмечалась у пациентов с микробными осложнениями.

При осложнении аллергического воспаления кожи вторичной инфекцией в случае недостаточно быстрого купирования процесса имело место распространение инфекции на другие участки кожи, что значительно осложняло течение АтД. Наряду с повышением температуры тела и увеличением регионарных лимфатических узлов, у всех обследованных отмечались нарушение общего состояния, нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Оценивая факторы риска развития осложнений, мы провели сравнительную клиническую оценку больных с пиогенной и грибковой инфекцией кожи и без неё.

В группе больных с микробными осложнениями достоверно больше было пациентов с более высоким (2,8) индексом отягощённости сопутствующими заболеваниями. В целом наличие микробных осложнений было причиной более тяжёлого состояния больных, увеличения продолжительности обострения и неблагоприятной динамики АтД (табл. 4).

У 33,3% больных АтД, осложненных фурункулезом при бактериологическом исследовании кожи высеивался *Staphylococcus aureus*, в 66,7% случаев - *Streptococcus pyogenes*.

Необходимо заметить, что воздействие инфекционных антигенов является важным фактором, инициирующим и поддерживающим аллергическое воспаление в

коже при АД. Бактерии и грибки могут быть триггерами АД и приводить к обострению заболевания. С другой стороны, дефицит керамидов в результате выраженного снижения уровня сфингомиелина способствует сухости кожи и более легкому проникновению инфекционных агентов и аллергенов в поврежденный эпидермис. Кроме того, эпидермальный барьер кожи нарушают протеазы ряда бактерий, что в сочетании с другими факторами также повышает риск проникновения аллергенов и поддерживает воспалительный процесс в коже [Parish W.E. et al., 2006].

Таблица 4

Распределение больных атопическим дерматитом в зависимости от наличия осложнений

Показатели	Количество больных атопическим дерматитом					
	С осложнениями				Без осложнений (n=27)	
	Фурункулез (n=9)		Грибковая инфекция (n=10)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Клинико-морфологическая форма:						
Экссудативная	8	88,9	7	70,0	6	22,2
Пролиферативная	0	0	2	20,0	13	48,1
Смешанная	1	11,1	1	10,0	8	29,6
Распространённость:						
Распространенная	8	88,9	8	80,0	20	74,1
Локальная	1	11,1	2	20,0	7	25,9
Степень тяжести течения:						
Лёгкая	0	0	1	10,0	9	33,3
Средняя	3	33,3	5	50,0	13	48,1
Тяжёлая	5	55,6	4	40,0	5	18,5

Результаты оценки параметров иммунного статуса у больных с обострением АД, осложненного фурункулезом и грибковой инфекцией, позволили установить, что у первой группы больных отклонения исследуемых показателей от нормы в целом были менее выраженными, чем у больных второй группы.

У больных АД, осложненным фурункулезом, обнаруживалось увеличение (выше нормы) ОКЛ, абсолютного содержания CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов. При этом количество $\gamma\delta$ T-клеток, в отличие от такового в период обострения АД в отсутствие осложнений, сохранялось в пределах контрольных значений (рис. 2).

У больных с обострением АД, осложненного грибковой инфекцией, ОКЛ было аналогичным таковому в контроле. Вместе с тем, отмечалось снижение процентного содержания в крови CD16⁺-натуральных киллеров, CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ и $\gamma\delta$ T-клеток при одновременном численном увеличении CD72⁺-В-лимфоцитов. Кроме того, при проведении сравнительной оценки показателей иммунного статуса у пациентов данной группы исследования устанавливались различия по сравнению с родственными параметрами у больных не осложненным АД и с обострением заболевания,

осложненного фурункулезом, а именно более низкое содержание абсолютного числа $CD3^{+}$ и $CD4^{+}$ -лимфоцитов, а также относительного и абсолютного количества $CD8\alpha\alpha^{+}$ и $\gamma\delta T$ -клеток, нежели в группах сравнения. Наряду с этим, относительное содержание $CD8\alpha\beta^{+}$ -Т-лимфоцитов при АД, осложненном грибковой инфекцией, было выше, чем при не осложненном АД, а количество В-клеток – выше, чем при обострении не осложненного АД и АД, осложненного фурункулезом (рис. 2).

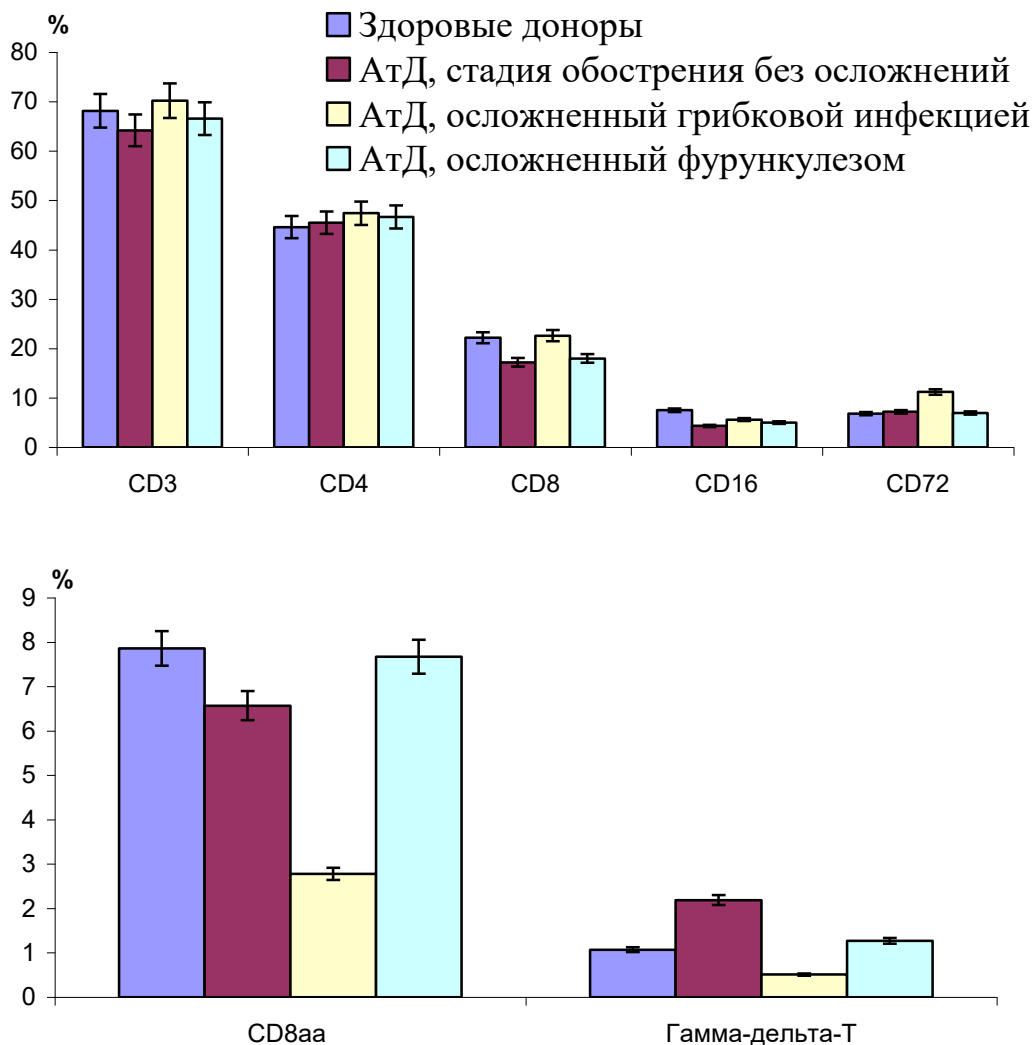


Рис. 2. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с атопическим дерматитом, осложненным фурункулезом и грибковой инфекцией

Изменения обнаруживались также со стороны гуморального звена иммунитета: снижение концентрации IgM на фоне увеличения содержания IgG- и IgA-антител по сравнению с нормой и у больных не осложненным и осложненным фурункулезом АД (рис. 3).

Таким образом, у пациентов с АД, не осложненным и осложненным фурункулезом и грибковой инфекцией, отмечаются различия показателей иммунного статуса. Так, у больных АД, осложненным фурункулезом, на фоне повышенного

содержания CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов количество $\gamma\delta$ T-клеток сохраняется в пределах нормы, в то время как у больных АД, осложненным грибковой инфекцией, оно (равно как и количество CD8 $\alpha\alpha$ ⁺-лимфоцитов) значительно ниже, чем у здоровых доноров при нормальной численности CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов. Кроме того, факторами, сопутствующими при АД присоединению грибковой инфекции, являются снижение содержания в крови натуральных киллеров при увеличении числа CD72⁺-клеток, что наряду с вышеуказанными изменениями секреции иммуноглобулинов, вероятно, следует рассматривать скорее как признак дисрегуляции, чем активации гуморального звена иммунитета.

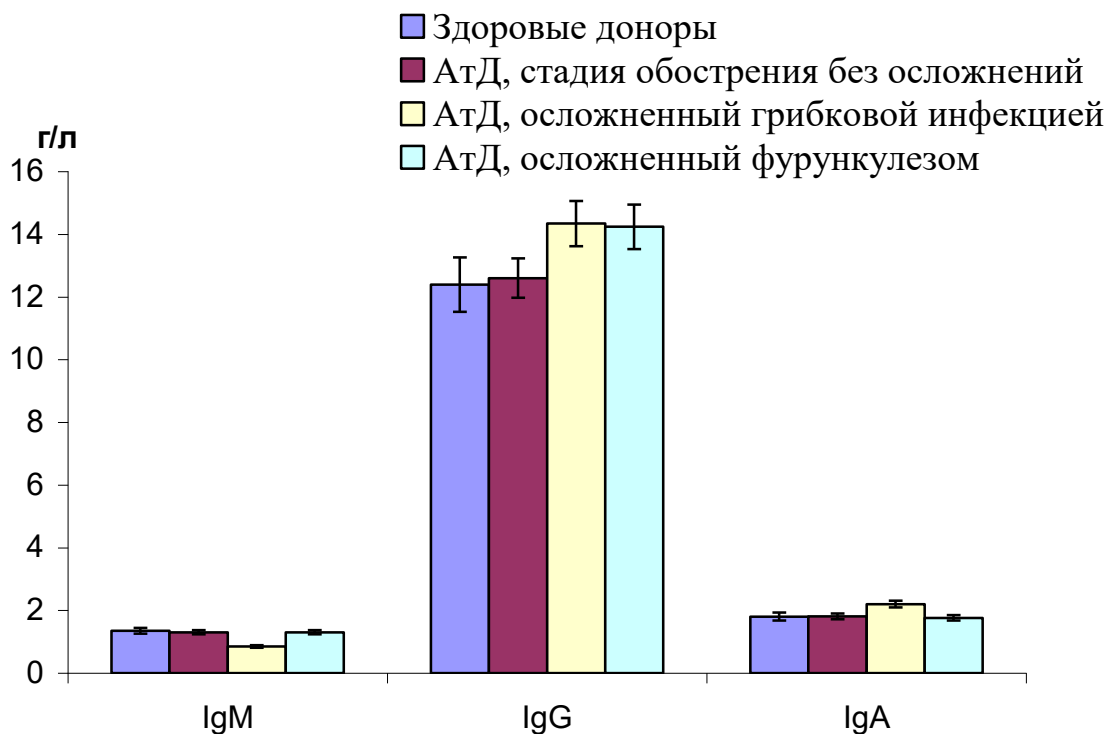


Рис. 3. Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у пациентов с атопическим дерматитом, осложненным фурункулезом и грибковой инфекцией.

Как уже указывалось ранее, реактивный тип аллергической реакции не единственный в патогенезе АД. Дисбаланс Th1/Th2-лимфоцитов, нарушение фагоцитоза, других неспецифических факторов иммунитета, барьерных свойств кожи объясняют подверженность больных АД различным инфекциям, в том числе бактериального и грибкового генеза. В результате возможно развитие иммунодефицита, организм уже не может избавиться от инфекции «корректно» - посредством прямого лизиса патогена или его завершеного фагоцитоза. Активируются механизмы адаптивного иммунитета [Szereday L. et al., 2006]. Один из возможных способов – «гуморальная» атака посредством синтеза иммуноглобулинов, способных уничтожать как свободных паразитов, так и инфицированные ими клетки. Это служит допустимым объяснением увеличения содержания антител классов IgG и IgA у больных АД,

осложненным грибковой инфекцией.

Тот факт, что у больных АтД, осложненным фурункулезом, изменения содержания ОКЛ, абсолютного количества CD3+- и CD4+-Т-лимфоцитов были сходными по направленности и степени выраженности с таковыми при не осложненной форме АтД, а количество $\gamma\delta$ T-клеток не претерпевало выраженных изменений, в то время как при обострении АтД без осложнений оно значимо повышалось, по всей видимости, объясняется тем, что (как показано в литературе) лица с АтД могут и не реагировать на бактериальные протеины так остро, как здоровые люди [Shach U., Walker W.A., 2000]. Более того, основываясь на существующем положении о том, что у больных АтД имеет место сниженный уровень иммунного ответа на бактериальную инфекцию, можно думать, что отсутствие адекватной реакции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов на дополнительную антигенную стимуляцию у больных АтД, осложненным гнойным поражением кожи, может быть одним из основополагающих патогенетических факторов, обуславливающих присоединение бактериальной инфекции. Возможно, исходя из спектра функциональной активности $\gamma\delta$ T-клеток, это объясняет толерантность системы иммунитета на колонизацию кожи *St. aureus* и *Str. pyogenes* при АтД [Зверькова Ф.А., 2004].

Однако, наряду с этим, при осложнении АтД грибковой инфекцией проявления иммунодефицита клеточного звена имели явный характер, что выражалось снижением концентрации в крови натуральных киллеров и показателей Т-клеточной резистентности – численности CD8 $\alpha\alpha$ +- и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, что также может служить причиной (равно как и следствием) присоединения кожной инфекции.

В работах некоторых авторов приводятся указания о том, что грибковая инфекция усугубляет течение АтД, и в отличие от стафилококковой инфекции не имеет других альтернативных проявлений, помимо глубокой иммунодепрессии [Shach U., Walker W.A., 2000]. Таким образом, очевидно, что пониженный уровень NK-клеток, CD8 $\alpha\alpha$ +- и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в периферической крови может быть использован как критерий, позволяющий судить об агрессивном течении заболевания.

Сравнительная иммунологическая характеристика больных атопическим дерматитом, псевдоаллергической крапивницей и герпетической инфекцией

Больные АтД, помимо бактериальных осложнений, подвержены развитию различных генерализованных инфекций, вызываемых вирусами герпеса. Вирус простого герпеса, по данным некоторых авторов, обнаруживается при экзематозных поражениях у 36% больных АтД. Предполагают, что наибольшему риску подвержены пациенты с тяжелым течением АтД или больные, не получившие должного лечения. Особенно часто вирус простого герпеса выделяется у больных с экссудативной формой АтД [Husain M.H., Somerville R.G., 2004].

В некоторых случаях возможно сочетание АтД с крапивницей. В формировании крапивницы принимают участие как истинные аллергические реакции, так и псевдоаллергические реакции. Крапивница считается “псевдоаллергической”, если выявить причинно-значимые аллергены ее развития не представляется возможным.

На основе иммунологических тестов первого и второго уровня было показано, что у пациентов с герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей ОКЛ, общее количество лимфоцитов и число В-клеток не изменялись по сравнению с контролем, но были ниже, чем при АД в стадии обострения. В то же время, отмечалось увеличение (выше нормы) содержания CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов (рис. 4).

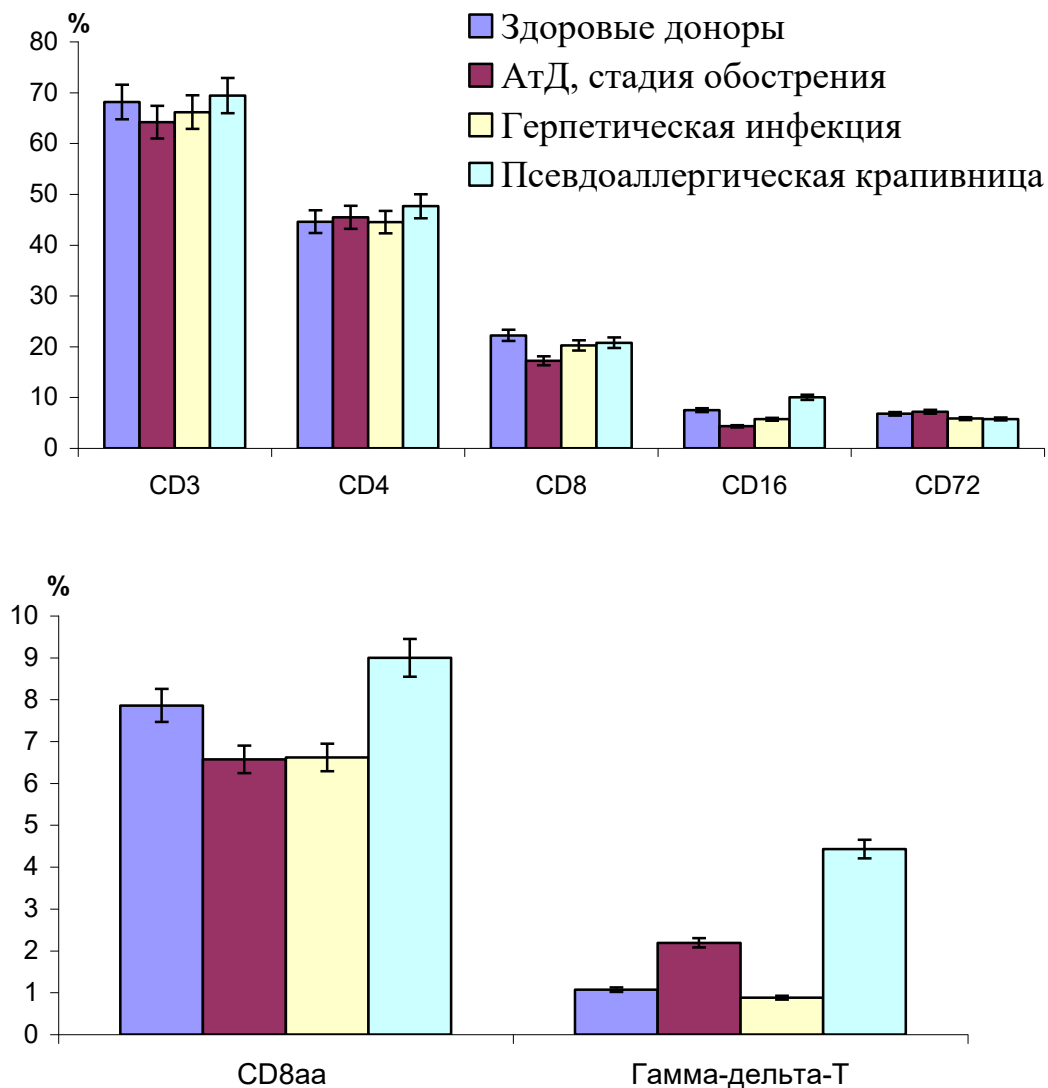


Рис. 4. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с атопическим дерматитом, герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей

Наряду со сходными изменениями иммунного статуса, у больных герпетической инфекцией и крапивницей отмечались и различающиеся отклонения иммунологических показателей относительно таковых при АД.

Так, у больных псевдоаллергической крапивницей количество CD4⁺, CD16⁺, CD8αα⁺ и γδТ-лимфоцитов оказалось выше, чем при АД, однако у больных герпетической инфекцией численность CD16⁺, CD8αα⁺-клеток была сопоставима с таковой у больных АД, а абсолютное содержание CD4⁺ и число γδТ-лимфоцитов,

соответствующее норме, было не выше, а, напротив, намного ниже, чем при АтД (рис. 4). Концентрация иммуноглобулинов в крови у пациентов с герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей не изменялась в сравнении с контролем и у пациентов с АтД в стадии обострения, что в совокупности с неменяющимся количеством В-клеток в крови доказывает относительную инертность В-клеточного звена иммунитета при данных вариантах патологии и существенно отличает их от АтД, при котором вовлечение В-звена иммунитета в развитие заболевания является бесспорным и абсолютно доказанным фактом.

ВЫВОДЫ

1. Атопический дерматит характеризуется непрерывно-рецидивирующим течением. При этом экссудативно-папулёзные изменения с зудом и гиперемией кожи являются типичными проявлениями обострения атопического дерматита вне зависимости от его клинической формы (экссудативная, пролиферативная, смешанная). В период ремиссии болезни сохраняются признаки кожной гиперчувствительности, такие как сухость, лихенификация, белый дермографизм.
2. Механизм иммунного дисбаланса, сопровождающего обострение и ремиссию атопического дерматита, связан со снижением содержания $CD8\alpha\beta^{+-}$, $CD16^{+-}$ лимфоцитов и увеличением численности $CD72^{+-}$ -В-клеток, сочетающимся в острый период заболевания с повышением общего количества лейкоцитов, абсолютного содержания лимфоцитов, $CD3^{+-}$, $CD4^{+-}$ и $\gamma\delta T$ -клеток в крови.
3. Степень тяжести, распространенность и клинические проявления (зуд, отек, экссудативные изменения кожи) атопического дерматита при обострении взаимосвязаны с содержанием IgM, $CD72^{+-}$ -В-клеток и цитотоксических ($\gamma\delta T$, $CD8\alpha\alpha^{+}$, $CD8\alpha\beta^{+}$, $CD16^{+}$) лимфоцитов в крови.
4. Осложнение атопического дерматита фурункулезом и грибковой инфекцией, сопровождающееся увеличением площади поражения кожи и степени тяжести основного заболевания, более характерно для экссудативной и смешанной форм, чем для пролиферативной формы болезни.
5. Формированию инфекционных осложнений (фурункулез, грибковая инфекция) при атопическом дерматите сопутствует пониженное содержание $\gamma\delta T$ -клеток в крови, более выраженное в сочетании со снижением числа циркулирующих $CD8\alpha\alpha^{+-}$ -лимфоцитов и дисрегуляцией гуморального звена иммунитета при присоединении грибковой инфекции.
6. Особенностью дисрегуляции иммунитета при атопическом дерматите в сравнении с герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей является увеличение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и $CD72^{+-}$ -В-клеток на фоне снижения количества $CD8\alpha\beta^{+-}$, $CD16^{+-}$ -лимфоцитов в крови. При этом содержание $\gamma\delta T$ - и $CD8\alpha\alpha$ -клеток при герпетической инфекции сохраняется в пределах нормы, в то время как при псевдоаллергической крапивнице оно существенно выше, чем при атопическом дерматите.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чурина, Е.Г. Иммунный статус у пациентов с атопическим дерматитом / Е.Г. Чурина // Материалы V международного конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – Томск, 2004. - С. 125-127.
2. Чурина, Е.Г. Использование показателей функциональной активности $\gamma\delta$ T-клеток у больных с атопическим дерматитом / Е.Г. Чурина // Сборник трудов международной конференции «Качество – стратегия 21 века». – Томск, 2005. - С. 72-74.
3. Чурина, Е.Г. Клинико-иммунологический статус при атопическом дерматите / Е.Г. Чурина // Труды международной конференции «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, 2005. - С. 257-258.
4. Чурина, Е.Г. Клинико-иммунологический статус при атопическом дерматите / Е.Г. Чурина // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2006. - №2(49) . - С .51.
5. Чурина, Е.Г. Показатели функциональной активности $\gamma\delta$ T-клеток у больных атопическим дерматитом / Е.Г. Чурина // Материалы VII международного конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – Томск, 2006. - С. 24-25.
6. Чурина, Е.Г. Функциональная активность $\gamma\delta$ T-клеток при атопическом дерматите / Е.Г. Чурина, В.В. Климов // Бюллетень Сибирской медицины. - 2006. – Т.5. - №2. - С. 137-140.
7. Клиническая оценка содержания киллерных клеток и $\gamma\delta$ T-клеток при атопическом дерматите / А.А. Денисов, В.В. Климов, Е.Г. Чурина и др. // Материалы докладов XII Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». - Томск, 2006. - С. 411-412.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД - атопический дерматит

ГМ-КСФ - гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор

ОКЛ - общее количество лейкоцитов

ФНО - фактор некроза опухоли

IFN - интерферон

IL - интерлейкин

НК - натуральные киллеры

$\gamma\delta$ T - гамма-дельта-T-клетки