

# МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФОРМАХ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Т.В. Проценко, І.В. Василенко, О.В. Шуленіна

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

**Резюме.** Наведено результати гістологічних та імуногістохімічних досліджень у 16 хворих з різними клініко-морфологічними формами atopічного дерматиту (еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією, ліхеноїдна та пруригіозна). Дослідження експресії моноклональних антитіл (S100, CD3, CD20 та CD 68) клітин – учасників імунного запалення в епідермісі та дермі встановило особливості імунозалежного Т-клітинного запалення, ексудативні та метаболічні порушення в ураженій шкірі, найбільш виразні при еволюційно більш пізніх формах atopічного дерматиту.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, морфологічні зміни, експресія моноклональних антитіл.

## ВСТУП

Дослідженнями останніх років доведено, що патоморфологічні зміни при АД виникають ще до появи морфологічних елементів висипу як в ураженій, так і у видимо здоровій шкірі [5]. В основі формування в шкірі імунозалежної запальної реакції є гіперпродукція IgE та первинний контакт його з дендритними клітинами імунної системи шкіри - клітинами Лангерганса (КЛ). Їх відростки утворюють «антигенуловлюючу» сітку в епідермісі, яка зв'язує алергени, що потрапляють в нього [3, 7]. Захопивши антиген, вони мігрують лімфатичними судинами в паракортикальні зони регіонарних лімфатичних вузлів, де презентують його алергенспецифічним Т-лімфоцитам-хелперам, що супроводжується виділенням цитокінів та локальною гіперпродукцією IgE. КЛ, що експресують високоафінний рецептор IgE (FcεR1), є тією проміжною ланкою при АД, через яку здійснюється зв'язок між алергенами, що потрапили в епідерміс, та імунною системою, розташованою поза шкірою. Саме з підвищеною експресією зазначених рецепторів на КЛ пов'язують розвиток імунозалежного запалення та різноманітних уражень шкіри при АД [2, 11]. Доведено, що КЛ при АД набувають здатності представляти алергени-антигени безпосередньо в шкірі [6, 10]. Наслідком активації імунної системи є поява в шкірі антиген-специфічних клітин, основними серед яких є Т-лімфоцити [8, 12]. Пошкодження кератиноцитів та опасистих клітин при свербезі

та розчухуванні посилюють виділення цитокінів та інших активаторів хемотаксису, що підтримує не лише тривалий перебіг імунозалежного запалення в шкірі, але й сприяє формуванню інфільтрації та ліхеніфікації шкіри [1, 4, 10].

Не зважаючи на численні дослідження, недостатньо з'ясованими лишаються механізми розвитку імунного запалення в шкірі, його особливості при різних клініко-морфологічних формах дерматозу. У зв'язку з цим метою даної роботи стало вивчення морфологічних ознак ураженої шкіри хворих на АД при різних клініко-морфологічних формах із застосуванням сучасних методів гістологічного дослідження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Були досліджені 16 біопатів ураженої шкіри хворих на АД, в т.ч. з еритематозно-сквамозною формою з ліхеніфікацією – 3, з ліхеноїдною – 5 та з пруригіозною – 4 хворих. Забір матеріалу виконувався хірургічним шляхом під місцевою анестезією 2% розчином лідокаїну за умови обов'язкової особистої згоди пацієнта на проведення процедури з підписанням інформованої згоди. Біопсійний матеріал фіксували в 10% розчині формаліну, піддавали спиртовій проводці та парафіновій заливці, виготовляли послідовні серійні зрізи товщиною 5-6 мкм. Для з'ясування особливостей характеру імунного запалення та обмінних порушень, поряд з традиційними мор-

фологічними та гістохімічними методами (фарбування гематоксиліном та еозином, PAS та за Ван Гізоном), було застосовано імуногістохімічне дослідження (за стандартною біотин-стрептавідін пероксидажною методикою), при якому було проаналізовано склад клітинного стромального інфільтрату [9]. У дослідженні використовували панель моноклональних антитіл виробництва фірми Dako різної антигенної спрямованості: S100 – клітини Лангерганса, CD 3 – загальний пул Т-лімфоцитів, CD 20 – загальний пул В-лімфоцитів, CD 68 – дермальні макрофаги.

Перегляд і цифрові фотографії гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа «Olympus CX-41» на збільшеннях x100, x200 та з візуалізацією в системі En vision на збільшенні x400.

Порівняння гістологічних та імуногістохімічних змін проводили на підставі напівкількісної оцінки основних змін в епідермісі, дермі, додатках шкіри.

Статистичну обробку патогістологічних та імуногістохімічних даних проведено за допомогою програми Statistica®.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження ураженої шкіри встановило переважно Т-клітинний механізм локального запалення та різного ступеня виразності метаболічні й ексудативні порушення в епідермісі та дермі, особливо виразні при більш пізніх клініко-морфологічних формах АД.

При дослідженні біоптатів шкіри хворих з еритематозно-сквамозною формою з ліхеніфікацією АД відмічено помірний або виразний акантоз, явища екзоцитозу з поодинокими клітинами дермального інфільтрату в базальному та шипуватому шарах епідермісу; в дермі – різного ступеня виразності лімфо-гістіоцитарні інфільтрати, переважно периваскулярні, з поодинокими опасистими клітинами та еозинофілами. Окремі виразні вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати створювали структури, подібні до «лімфоїдного фолікула» (рис. 1).

Більша частина судин незначно розширені, ендотелій поверхневої судинної сітки набряклий, помітна його незначна проліферація. При проведенні PAS-реакції показано відсутність глікогену в шипуватому шарі епідермісу, потовщення базальної мембрани капілярів поверхневого судинного сплетення, що може відображати пору-

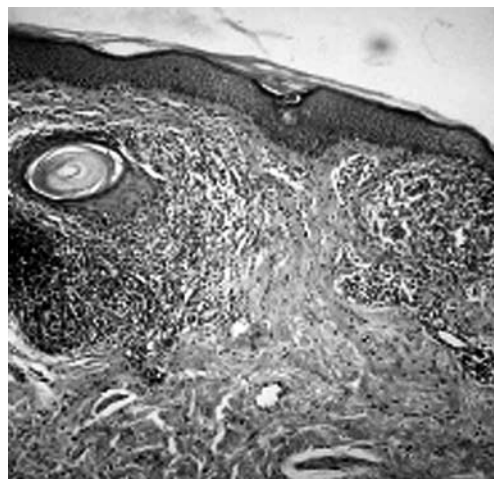


**Рис. 1.** Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Незначний дифузний гіперкератоз, виразний вогнищевий лімфо-гістіоцитарний інфільтрат з подібністю до «лімфоїдного фолікула» (Гематоксилін-еозин, x100)

шення трофічних та метаболічних процесів в ураженій шкірі.

При фарбуванні за Ван-Гізоном відмічено потовщення базальної мембрани епідермісу та капілярних петель, що свідчило про підвищений вміст колагену. Колагенові волокна поверхневого та глибокого шарів дерми були дещо набряклі, гомогенізовані з явищами незначного фіброзу в сосочковому шарі дерми.

При імуногістохімічному дослідженні з маркуванням моноклональними антитілами до S100 встановлена велика кількість відрощатих клітин Лангерганса як в епідермісі, так і в клітинному інфільтраті дерми, що свідчило про їх активацію під дією антигенних стимулів та відображало імунозалежний характер запалення (рис. 2).

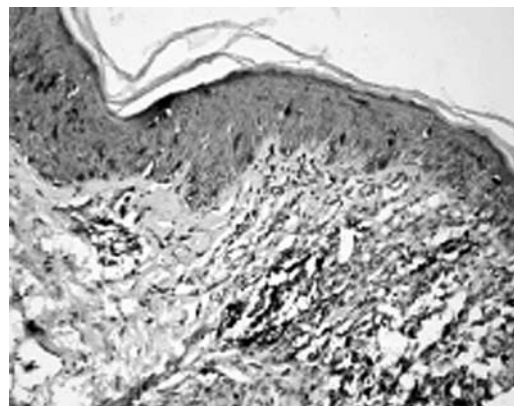


**Рис. 2.** Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Клітини Лангерганса в епідермісі та дермальному інфільтраті. (Експресія S100, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200)

Відмічена виразна дифузна експресія моноклональних антитіл CD 68 макрофагів як в дермальному інфільтраті так і в епідермісі, переважно у шипуватому шарі, в місцях найбільш виразних ексудативних проявів (рис. 3).

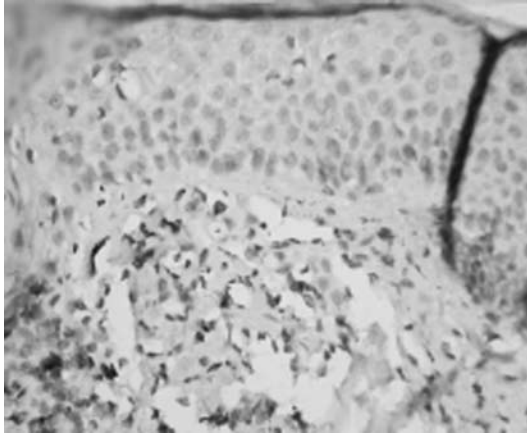


**Рис. 3.** Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Велика кількість макрофагів в дермі та поодинокі – в епідермісі. (Експресія CD 68, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x400)

При застосуванні CD 3 моноклональних антитіл встановлена помірна кількість Т-лімфоцитів в дермальному інфільтраті та поодинокі клітини в епідермісі, що були помітні на рівні як базального, так і шипуватого шару (рис. 4).

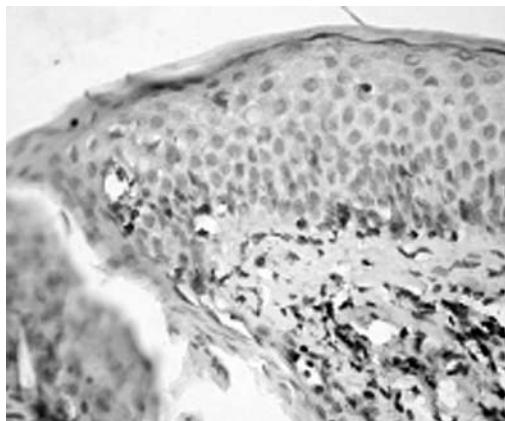


**Рис. 4.** Хворий К., 23 років. Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією. Виразна експресія великої кількості Т-лімфоцитів у дермі та епідермісі. (Експресія CD 3, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x400).

В-лімфоцити, що виразно експресували CD 20 моноклональні антитіла в дермальному інфільтраті, зовсім були відсутніми в епідермісі.

Вивчення біоптатів хворих з ліхеноїдною формою АД показало виразний акантоз за рахунок гіперкератозу, гіпергранульозу, явища пери-

нуклеарного набряку та спонгіозу різного ступеня виразності, екзоцитоз з поодинокими дермальними макрофагами та лімфоцитами на різних рівнях шипуватого шару. Базальний шар був з чіткою межею, гіперпігментований, з явищами вакуольної дегенерації кератиноцитів. Виявлялися виразні епідермотропні ліхеноїдні та вогнищеві периваскулярні інфільтрати, представлені лімфоцитами, опасистими клітинами, фібробластами, поодинокими макрофагами, плазмоцитами та ще рідше еозинофілами. В сосочковому шарі дерми відмічалось звуження просвіту кровеносних судин різного ступеня виразності та одночасна проліферація ендотелію судин з потовщенням їх стінки. Колагенові волокна набрякли, місцями фрагментовані, еластичні – в незначній кількості.

Фарбування за Ван-Гізоном встановило виразний фіброз в сосочковому шарі дерми, мукоїдне набрякання, фібриноїдні зміни аж до фрагментації колагенових волокон. Помічено дистрофічні зміни екρινного епітелію потових і сальних залоз, в окремих випадках – до їх атрофії.

Маркування моноклональними антитілами до S100 встановило велику кількість відрощатих клітин Лангерганса в епідермісі та помірну їх кількість в дермальному інфільтраті (рис. 5).

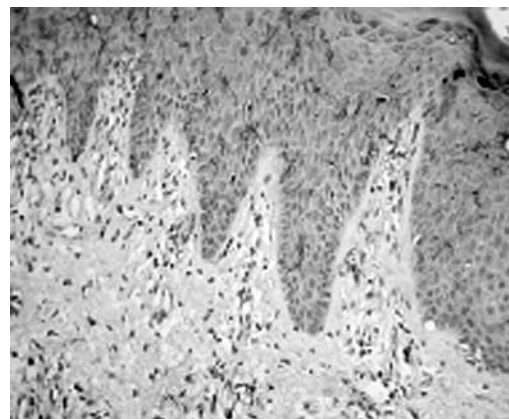


**Рис. 5.** Хвора М., 34 років. Атопічний дерматит, ліхеноїдна форма. Клітини Лангерганса в епідермісі та дермі. (Експресія S100, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200).

При маркуванні клітин моноклональними антитілами CD68 виявлена помірна кількість дифузно розміщених в дермі макрофагів та поодинокі клітини – в епідермісі.

Відмічена виразна експресія CD3 помірної кількості згрупованих Т-лімфоцитів в складі дермального інфільтрату та відсутність такої експресії в епідермісі (рис. 6).

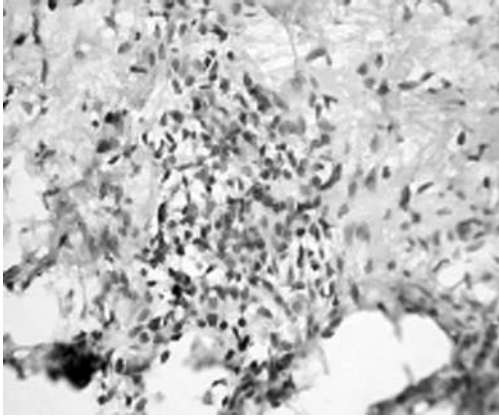


**Рис. 6.** Хвора М., 34 років. Атопічний дерматит, ліхеноїдна форма. Велика кількість Т-лімфоцитів в дермальному інфільтраті. (Експресія CD3, візуалізація в системі En vision. ІГХ, X400)

Експресія CD20, що відображала наявність В-лімфоцитів, в епідермісі була відсутньою та мінімальною в дермальному інфільтраті з локалізацією моноклональних антитіл в сітчастій частині дерми.

При пруригінозній формі звертали на себе увагу більш виразні явища акантозу, вакуолізації та спонгіозу в усіх шарах епідермісу. Дермо-епідермальна межа зберігалася, і лише в місцях екзоцитозу її цілісність порушувалась. Масивні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати були переважно вогнищевими, периваскулярними та лише місцями носили ліхеноїдний характер. Судини сосочкового шару дерми в своїй більшості були спазмовані з незначною проліферацією ендотелію судинної стінки. В дермі – явища виразного фіброзу. Колагенові волокна гомогенізовані, компактно розміщені, еластичні – тонкі в сосочковому шарі і товстіші в сітчастому. Потові залози в стані атрофії, сальні залози зустрічалися значно рідше, ніж в інших формах.

Проведення PAS-реакції виявило значну кількість великих опасистих клітин в дермі, що свідчило про тривалість дії екзо- та/або ендогенних чинників. Встановлено підвищення вмісту глікогену, особливо в базальному та шипуватому шарах епідермісу, що свідчило про більш виразні трофічні та метаболічні порушення в ураженій шкірі.

Фарбування за Ван-Гізоном показало виразний фіброз, переважно в сосочковому шарі дерми.

При імуногістохімічному дослідженні відмічена інтенсивна експресія S100-клітин Лангерганса з переважною кількістю в папілярній частині дерми, де вони були дифузно розміщеними, дещо

в меншій кількості їх наявність встановлено в усіх шарах епідермісу (рис. 7).

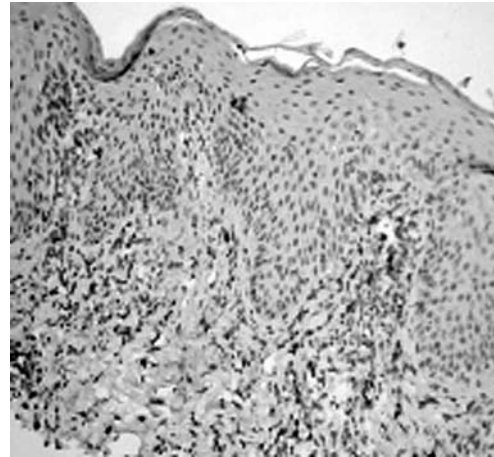


**Рис. 7.** Хвора Г., 40 років. Атопічний дерматит, пруригінозна форма. Клітини Лангерганса у великій кількості в папілярній частині дерми та в меншій кількості в епідермісі. (Експресія S100, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200).

Макрофаги, що експресували CD 68, зустрічалися у великій кількості в дермі та дещо в меншій – в епідермісі.

Відмічена велика кількість дифузно розміщених Т-лімфоцитів, що експресували CD3 в дермі та їх незначна кількість в епідермісі (рис. 8)

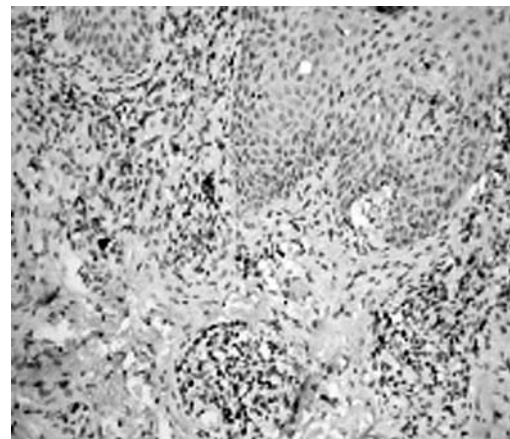


**Рис. 8.** Хвора Г., 40 років. Атопічний дерматит, пруригінозна форма. Велика кількість дифузно розміщених Т-лімфоцитів. (Експресія CD3, візуалізація в системі En vision. ІГХ, x200).

Маркування моноклональними антитілами CD20 показало лише поодинокі скупчення В-лімфоцитів в складі дермального інфільтрату сосочкового шару дерми.

Таким чином, проведене комплексне морфологічне дослідження встановило різного ступеня виразності метаболічні та ексудативні порушення

в дермі, найбільш виразні при еритематозно-сквамозній формі з ліхеніфікацією та розлади кератинізації в епідермісі, особливо виразні при більш «пізніх» клініко-морфологічних формах дерматозу (ліхеноїдній та пруригінозній). Окрім цього в дермі при ліхеноїдній та пруригінозній формах відмічався виразний фіброз її сітчастого шару, розрідження еластичних та колагенових волокон, зменшення кількості або атрофія сальних та потових залоз. Спеціальні фарбування (PAS та за Ван Гізоном) дозволили встановити різного ступеня виразності трофічні та метаболічні порушення, що виявлялися виразним фіброзом дерми та збільшенням вмісту глікогену в шипуватому та зернистому шарах, особливо при ліхеноїдній та пруригінозній формах.

Імуногістохімічне дослідження при різних клініко-морфологічних формах АД встановило особливості імунозалежного характеру Т-клітинного запалення в ураженій шкірі. Різного ступеня виразності експресія CD3 моноклональних антитіл відмічалась як в епідермісі, так і в складі дермального інфільтрату, особливо при

ліхеноїдній та пруригінозній формах дерматозу. В-лімфоцити, що експресували CD20 моноклональні антитіла, були лише поодинокими в складі дермальних інфільтратів при всіх клініко-морфологічних формах. Найбільш виразною з поміж усіх моноклонів була експресія S100-клітин Лангерганса в епідермісі та у складі дермального інфільтрату, особливо при еритематозно-сквамозній формі з ліхеніфікацією, тоді як при ліхеноїдній та пруригінозній вона була помірною в дермі та помірною або незначною в епідермісі. Макрофаги, що експресували CD 68 моноклональні антитіла, найчастіше відмічалися при пруригінозній, найбільш виразно в дермі, та були в помірній кількості в епідермісі при пруригінозній формі, в незначній – при ліхеноїдній та відсутніми – при еритематозно-сквамозній формі з ліхеніфікацією. Встановлені морфологічні зміни обґрунтовують доцільність тривалої топічної терапії АД із застосуванням як засобів, що відновлюють шкірний бар'єр, так і базових зовнішніх засобів, що контролюють імунне запалення в шкірі.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гарина Т.А., Марцишевская Р.Л., Васильева Н.Н., Антоньев А.А., Суворова К.Н. Исследование биоптатов кожи больных атопическим дерматитом // Лабораторное дело. – 1980. – № 1. – С. 43-45.
2. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний и принципы лечения кожных болезней: Рук-во для врачей / Пяльцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. [и др.]. – М., 2006. – С. 110-114.
3. Курченко А.И., Дранник Г.Н. Иммуногистохимические особенности воспалительного инфильтрата пораженной кожи больных атопическим дерматитом // Имунологія та алергологія. – 2000. – № 1. – С. 38-43.
4. Латий О.В. Иммуногистологические особенности применения препарата скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом / О.В. Латий, И.Э. Белоусова, А.В.Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №1. – С. 46-50.
5. Патоморфология болезней кожи: Рук-во для врачей / Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. – М., Медицина, 2003. – С. 120-127.
6. Прохоренков В.И. Клетки Лангерганса при контактной гиперчувствительности, вызванной платиноидами при атопическом дерматите / В.И. Прохоренков, Д.Н. Мисенко, Н.А. Гасич // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 2. – С. 4-7.
7. Banfield C.C. The role of cutaneous dendritic cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis / C.C. Banfield, R.E. Callard, J.I. Harper // British Journal of Dermatology. – 2001. – Vol. 144. – P. 940-946.
8. CD30 expression on CD1a+ and CD8+ cells in atopic dermatitis and correlation with disease severity / E. Oflazoglu, E.L. Simpson, R. Takiguchi [et al.] // European Journal of Dermatology. – 2008. – Vol. 18. – № 1. – P. 41-49.
9. Cote R.J. Immunohistochemistry and related marking techniques / R.J.Cote, C.R.Taylor // Anderson's Pathology / I.Damjanov, J.Linder. – St.Louis: Mosby Company, 1996. – P. 136-175.
10. Heterogeneity within tissue-specific macrophage and dendritic cell populations during coetaneous inflammation in atopic dermatitis / R.C.M. Kieken, T. Thepen, A.J. Oosting [et al.] // British Journal of dermatology. – 2001. – Vol. 145. – P. 957-965.
11. Leung Y.M. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis / Y.M. Leung, N.A. Soter // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – P. 1-12.
12. Ogg G. Role of T cells in the pathogenesis of atopic dermatitis / G. Ogg // Clin Exp Allergy. – 2009. – № 39 (3). – P. 310-316.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА****THE MORPHOLOGICAL CHANGES AT DIFFERENT CLINICO-MORPHOLOGICAL FORMS OF ATOPIC DERMATITIS****Т.В. Проценко, И.В. Василенко, А.В. Шуленина****T.V. Protsenko, I.V. Vasylenko, O.V. Shulenina**

**Резюме.** В статье приведены результаты гистологических и иммуногистохимических исследований у 16 больных atopическим дерматитом с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией, лихеноидной и пруригинозной формами atopического дерматита. Исследована экспрессия моноклональных антител (SI100, CD3, CD20 та CD 68) клеток – участников иммунного воспаления в эпидермисе и дерме. Выявлены экссудативные и метаболические нарушения, иммунозависимый характер воспаления в пораженной коже, особенно за счет Т-клеточного звена иммунитета, наиболее выраженные при эволюционно более поздних формах atopического дерматита.

**Resume.** In article results histologic and immunohistochemicals researches at 16 patients with atopic dermatitis with erythematosquamous form with lichenification, lichenoid and prurigo-forms are resulted. Express this is investigated monoclonal antibodies (SI100, CD3, CD20 and CD 68) cells – participants of an immune inflammation in epidermis and derme. The most express are revealed infringements, immune character of an inflammation in the amazed skin, especially at the expense of the T-cellular link of the immunity, at evolutive more later forms of atopic dermatitis.

**Keywords:** atopic dermatitis, morphological changes, expression of monoclonals antibodies.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, морфологические изменения, экспрессия моноклональных антител.

**Новини медицини****Декоративная косметика, которой пользовались египетские царицы, укрепляла здоровье и обладала антибактериальным действием**

К такому выводу пришли авторы исследования, опубликованного американским изданием «Аналитикал кемистри». Известно, что древние египтяне верили в божественную силу наносимого на лицо макияжа и считали, что он оберегает их от болезней. Вместе с тем современная наука неоднократно опровергала такую возможность – одним из главных компонентов древних косметических средств был свинец, неминуемо вредивший здоровью знатных египтянок.

Однако недавние исследования американских ученых доказали, что любовь египетских женщин к густому макияжу имела положительные стороны.

Ученые проанализировали 52 образца древней косметики, хранившейся в Лувре. Оказалось, что некоторые химические соединения, включающие свинец, были не природного происхождения, а изготавливались самими египтянами. Их воздействие на клетки человеческого организма в ходе эксперимента почти в 2,5 раза увеличило выработку в этих клетках окиси азота – химического вещества, стимулирующего иммунитет.

Таким образом, косметика египтян, помимо декоративных функций, действительно помогала им бороться с болезнями. В частности, легендарная черная подводка вокруг глаз прекрасных Нефертити и Клеопатры, по мнению ученых, оберегала их от возбудителей глазных инфекций, которыми весьма богата болотистая долина Нило. Можно также предположить, что именно благодаря своей целительной силе макияж древних египтянок из украшения превратился в ритуальную составляющую их жизни.

*Новости медицины и фармации, №2 (307), 2010.*