

Пронина Наталия Александровна

**Иммуно – морфологические механизмы формирования и течения
атопического дерматита**

14.00.16 – патологическая физиология

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск - 2003

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Климов Владимир Васильевич
доктор медицинских наук, профессор Суходоло Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Степовая Елена Алексеевна
доктор медицинских наук Иванова Светлана Александровна

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия

Защита состоится « ___ » _____ 2004 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г.Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно – медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г.Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2003г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Бражникова Н.А.

Общая характеристика работы

Актуальность. Актуальность проблемы атопического дерматита (АД) связана с тем, что в последние десятилетия XX столетия отмечается постоянное увеличение числа людей, страдающих АД, и заметное утяжеление клинических проявлений дерматита в различных возрастных группах (Н.П. Торопова, 1998; D.Y.M. Leung, 1998). Согласно данным официальной статистики, в России АД диагностируется впервые у 240–250 человек на 100000 обследованных (Е.С.Феденко, 2001; Е.С.Феденко, 2002). Уровень инвалидизации при АД составляет 8% (Н.И.Аметов и соавт., 2002).

Между тем до настоящего времени нет достаточно полных данных о патогенезе формирования иммунопатологии кожи и механизмах, лежащих в основе зуда при АД. Кроме того, отсутствуют унифицированные методы, дающие стойкий терапевтический эффект при АД.

Кожа является высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы и обладает необходимым составом иммунокомпетентных клеток (ИКК), кооперирующихся между собой как с помощью комплементарных структур на их поверхности, так и при участии иммунорегуляторных цитокинов (Ю.Кошевенко, 2001; Н.В.Кунгуров, 1999; Н.В. Медуницын, 1999, Л.С.Намазов, 2000).

С развитием новых концепций формирования иммунного ответа в иммунологии, большое значение придается роли костимулирующих молекул. Костимулирующие молекулы участвуют в межклеточных взаимодействиях, которые играют ключевую роль на разных этапах становления и функционирования иммунной системы. Однако наибольшим своеобразием и специфичностью обладают межклеточные взаимодействия, реализуемые в процессе развития иммунного ответа (А.А.Ярилин, 1999). При взаимодействии антигенпредставляющей клетки (АПК) и Т-хелперов ключевую роль играет взаимное связывание молекул CD28 Т-лимфоцита и вариантов молекул В7 (CD80 или CD86) АПК, а также – реакция молекул

CD40 В-клетки и CD40L (CD 154) Т-хелпера, которая приобретает особенно важную роль при Т-В-кооперации (Р.М.Хаитов и соавт., 2000; А.А.Ярилин, 1999). В рамках этой проблемы проведение работы по исследованию содержания CD28 представляет интерес в плане расшифровки патогенетических механизмов в развитии АД. Специфическая иммунотерапия (СИТ) является единственным этиопатогенетическим методом лечения atopических заболеваний, в том числе и АД (И.С.Гущин, 2000; И.С.Гущин, 2001; С.Х.Хутуева, 2000).

Цель исследования: установить роль иммунологических и морфологических нарушений в патогене atopического дерматита до и после проведения специфической иммунотерапии.

С учетом поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Исследовать функциональную активность иммунорегуляторных клеток и роль костимулирующей молекулы CD28 в патогенезе atopического дерматита.
2. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность специфической иммунотерапии у пациентов с atopическим дерматитом.
3. Определить морфологические особенности эпидермиса кожи у пациентов с atopическим дерматитом.
4. Исследовать взаимозависимость между клиническими и иммунологическими параметрами при atopическом дерматите.

Положения, выносимые на защиту:

1. В патогенезе atopического дерматита большую роль играет дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т – лимфоцитов, который смещается в сторону повышения активности TH2 – типа, что проявляется снижением уровней ИЛ-2, ИФН- γ , и повышением количества CD28⁺ - лимфоцитов в крови. После проведения

специфической иммунотерапии происходит частичное восстановление баланса TH1/TH2.

2. Патоморфологические изменения кожи при atopическом дерматите коррелируют со степенью тяжести патологического процесса и уровнем дисбаланса иммунорегуляторных клеток.

Научная новизна. Впервые проведено исследование состояния эпидермиса поврежденной и неповрежденной воспалительным процессом кожи у пациентов с atopическим дерматитом. Показано, что у пациентов с atopическим дерматитом наблюдается гиперкератоз даже в неповрежденных воспалительным процессом участках кожи. Получены новые данные о характере сдвига функциональной активности TH1 – и TH2 – типов, а также роль костимулирующей молекулы CD28 при atopическом дерматите при проведении специфической иммунотерапии. После проведения СИТ имеет место частичное восстановление баланса TH1/TH2, что проявляется повышением уровня продукции ИЛ-2, количества CD28⁺ - лимфоцитов, однако, сохраняется низкий уровень продукции ИФН-γ.

Практическая значимость. Комплексное изучение клинико–иммунологического и цитокинового статуса, гистологических особенностей строения эпидермиса кожи у больных АД позволяет оценить тяжесть и прогноз течения заболевания, установить клинико – патогенетические варианты болезни и дифференцированно, с учетом выявленных особенностей, подходить к вопросам лечения и осуществлять контроль за эффективностью иммунотерапии atopического дерматита.

Показана роль костимулирующей молекулы CD28 в патогенезе atopического дерматита. Оценка динамики цитокинов (ИЛ-2, ИФН-γ) в культуральной жидкости различных модификаций РБТЛ и CD28⁺ - лимфоцитов является чувствительным и достоверным критерием успешности проводимого лечения, что позволяет прогнозировать результаты СИТ.

Внедрение. Полученные результаты используются в работе иммуноаллергологического отделения, городского аллергологического кабинета г.Томска. Положения и выводы диссертации внедрены в процесс преподавания клинической иммунологии и аллергологии студентам Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация. Основные положения работы докладывались и обсуждались на конференции РААКИ, С-Петербург 2002г.; научно – практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии», Томск, март 2003г.; научно – практической конференции «Атопический дерматит: новое в лечении и диагностике», Томск, май 2003г.; 3-й конференции FOCIS, Париж, май 2003г.; заседании проблемной комиссии кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ, Томск, июнь 2003г, на заседании экспертной комиссии по патологической физиологии при СибГМУ, Томск, октябрь 2003г.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, приложения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 240 источников, из которых 154 отечественных и 95 иностранных. Диссертация иллюстрирована 2 рисунками, 3 фотографиями и 18 таблицами.

Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находился 81 человек (мужчины и женщины) в возрасте от 15 до 50 лет с атопическим дерматитом и 30 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 22 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении и под диспансерным наблюдением в ООО «Центре иммунопатологии» г.Томска (2000 – 2002 гг.). Диагноз устанавливался согласно общепринятым критериям патологии (жалобы, анамнез данного заболевания, аллергологические пробы, отягощенный наследственный анамнез).

Контрольную группу составили 30 студентов медико – биологического факультета СибГМУ без отягощенного семейного, аллергологического и иммунологического анамнеза. При проведении аллергологического тестирования у лиц, вошедших в контрольную группу, не было выявлено сенсibilизации к бытовым, эпидермальным, пыльцевым и пищевым аллергенам. Показатели иммунитета соответствовали возрастной и региональной норме. Иммунологическое исследование пациентов с АД проводилось в период обострения, ремиссии до проведения специфической иммунотерапии причинно–значимым аллергеном (ПЗА) согласно спектру сенсibilизации, и на этапах проведения СИТ (на 30-е сутки после введения максимальной дозы причинно – значимого аллергена).

В качестве основных биологических материалов для исследования служили венозная кровь, культуральная жидкость, полученная при культивировании лимфоцитов периферической крови в реакции бласттрансформации (РБТЛ) на третий день инкубации, биоптаты кожи.

Иммунологическое обследование пациентов с атопическим дерматитом включало расширенный набор тестов I уровня, а также некоторые методики II уровня.

Исследовали количество лейкоцитов и их отдельных морфологических форм, относительное и абсолютное число субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD28^+$) в лимфоцитотоксическом тесте с помощью моноклональных антител (Г.Фримель, 1987). Содержание сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов M, G, A определяли по методу радиальной иммунодиффузии в агаре по методу G.Mancini (Г.Фримель, 1987), с использованием реактивов НИИВС им. Мечникова (г.Москва), а IgE - методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства НИИВС (г.Ставрополь). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали с помощью метода селективной преципитации в 3,75% растворе ПЭГ – 6000 (“Serva”)

(К.А.Лебедев и соавт., 1990). Функциональную активность нейтрофильных фагоцитов оценивали по общей кислородзависимой микробицидности нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте (В.В.Климов и соавт., 1982; К.А.Лебедев и соавт., 1990). Постановка реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) производилась в двух вариантах: спонтанном и индуцированном ФГА (Л.П.Бобкова, 1986; Н.А. Скепьян и соавт., 1978). Определение содержания интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона- γ (ИФН- γ) производилось при помощи наборов ProConll-2; ProConINF- γ (г.С.-Петербург) с использованием твердофазного иммуноферментного метода с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента (Е.У.Пастер и соавт., 1989).

Определение толщины слоев эпидермиса выполняли путем окрашивания гистологических срезов гематоксилином Эрлиха и 0,1% водным раствором эозина по стандартной методике (Г.Г. Автандилов, 1990; Г.А.Меркулов, 1969; Д.С.Саркисов и соавт., 1996).

Исследование морфологии тучных клеток и эозинофилов в эпидермисе проводилось с помощью сочетанной окраски гистологических препаратов основным коричневым и прочным зеленым по методу В.Ю. Голофеевского и С.Г.Щербака (В.Ю. Голофеевский и соавт., 1987).

Подсчет митозов в базальном слое, количества В-лимфоцитов эпидермиса выполняли на гистологических срезах, окрашенных по А.Браше в модификации G.Kurnik (Н.А.Юрина и соавт., 1995).

Достоверность различий полученных данных оценивалась при помощи критериев Манна – Уитни и X – критерия Вандер – Вардена для связанных групп. Корреляция признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции рангов по Спирмену (Г.Ф.Лакин, 1980; М.Б.Славин, 1989).

Результаты исследования

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, в механизме которого ведущее значение придается иммунным нарушениям.

Всем пациентам с АД до проведения курса специфической иммунотерапии (СИТ) и после лечения проводили оценку степени тяжести при помощи индекса SCORAD. SCORAD – это объективный и стандартный метод оценки поражения кожи при АД. SCORAD включает комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений, их выраженность, или интенсивность и субъективные симптомы. В ходе проведения СИТ отмечается достоверное снижение индекса SCORAD ($p < 0,05$) у пациентов с АД (табл.1).

Таблица 1

Изменение индекса SCORAD у пациентов с атопическим дерматитом до и после проведения специфической иммунотерапии ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Индекс SCORAD
До проведения СИТ	$36,32 \pm 10,19$
После проведения СИТ	$16,16 \pm 5,19$ $p < 0,05$

Примечание: n – число вариант в группе, СИТ – специфическая иммунотерапия, p – достоверность различий показателей между группами

Проанализировав полученные нами данные, мы пришли к заключению, что индекс SCORAD более информативен при характеристике АД и его тяжести у конкретного пациента, а не в группе. Также этот индекс позволяет оценить эффект от проводимого лечения. Подобные высказывания

встречаются в единичных работах других авторов. (И.В.Данилычева и соавт., 2001; Д.С. Коростовцев и соавт., 2000).

Все пациенты с атопическим дерматитом были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с АД, у которых воспалительный процесс локализовался и визуализировался далеко от места взятия биоптата, или вообще никак не проявлялся на коже на момент исследования. Вторую группу составили пациенты, у которых иссечение кожи проводилось из участка, близко расположенного к очагу хронического воспалительного процесса.

Обобщая результаты по исследованию толщины слоев эпидермиса на гистологических срезах, мы пришли к выводу о том, что даже при отсутствии видимых изменений кожа больных АД характеризовалась определенными патогистологическими изменениями: во-первых, гиперкератозом – утолщением рогового слоя без структурных изменений клеток, во-вторых, акантозом – усиленным размножением клеток шиповидного слоя в виде тяжей, погруженных более или менее глубоко в дерму. Прослеживалась тенденция к паракератозу – наличию в роговом слое эпидермиса клеток с палочковидными ядрами на фоне отсутствия зернистого и элеидинового слоев, особенно четко проявляющаяся у больных АД II группы (табл. 2).

В литературе существует много данных о том, что клеточный инфильтрат при АД не ограничивается только дермой (П.Г.Назаров и соавт., 1999; Ю.К.Скрипкин, 1989; D.Y.M.Leung, 1998). Оценивая клеточный инфильтрат эпидермиса больных АД путем подсчета количества В – лимфоцитов, плазматических клеток, тучных клеток и эозинофилов, мы не обнаружили этих клеток в эпидермисе. Очевидно, клетки не проникают через базальную мембрану.

Очаги воспаления в коже являются следствием иммунной дисфункции на уровне целого организма. Поэтому целесообразно рассматривать не

только гистологические изменения в коже, но и иммунологические механизмы развития АД на уровне системного иммунитета.

Таблица 2

Толщина слоев эпидермиса кожи у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от различной локализации ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Роговой (мм)	Зернистый (мм)	Шиповидный (мм)	Базальный (мм)
Контрольная группа, n=10	0,0089 ± 0,0035	0,0028 ± 0,0009	0,0249 ± 0,0044	0,0187 ± 0,0019
I группа пациентов с АД, n = 11	0,0175 ± 0,0042 $p_1 < 0,05$	0,0032 ± 0,0009	0,0243 ± 0,0056	0,0165 ± 0,0024
II группа пациентов с АД, n = 9	0,0185 ± 0,0034 $p_1 < 0,05$	0,0025 ± 0,0009	0,0231 ± 0,0046	0,0136 ± 0,0028 $p_1 < 0,05$

Примечание: n – число вариантов в группах, p_1 – достоверность различий показателей у пациентов с АД по сравнению с показателями группы контроля

По существующим представлениям важнейшим звеном иммунной дисфункции при АД следует считать Т – клеточный иммунитет. Дефект клеточного иммунитета проявляется на всех уровнях: количественном (уменьшение числа Т – клеток) и функциональном (нарушение продукции цитокинов) (В.Б.Гервазиева и соавт., 1992; Н.В.Кунгуров, 1999).

Полученные нами результаты иммунологических изменений у больных атопическим дерматитом: достоверное ($p < 0,05$) уменьшение CD3⁺, CD8⁺ - лимфоцитов; достоверное ($p < 0,05$) увеличение IgE, CD22⁺ - лимфоцитов, не противоречит данным литературы (И.С.Гущин, 2001; С.Х.Хутуева, 2000), и соответствуют патогенезу I типа аллергических реакций (И.С.Гущин, 1993;

Л.В.Лусс, 1997; В.И.Пыцкий, 2000; Е.С.Феденко, 2001). Выявленные изменения свидетельствуют о несовершенстве гуморального иммунитета и нарушении соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, которые могут способствовать частому микробному инфицированию и рецидивирующему течению бактериальных инфекций. Известно, что у 80 – 95% больных АД *St.aureus* является доминирующим микроорганизмом, определяемым на пораженных участках кожи (Е.С.Феденко, 2001; D.Y.M.Leung, 1998).

К числу наиболее значимых иммунологических нарушений при АД относят дисбаланс ТХ1 и ТХ2 субклассов Т – клеток (Н.Д.Беклемишев, 1998; И.С.Гущин, 2001; С.А.Кетлинский и соавт., 1995).

В организме больных атопией, в том числе и АД, резко повышено содержание ТХ2-клеток, тогда как у здоровых людей преобладают ТХ1-клетки (И.С.Гущин, 1998). Две субпопуляции ТХ разделяются по выделяемым ими лимфокинам. Одними из секреторных маркеров ТХ1 являются продуцируемые ими ИЛ-2 и ИФН- γ , а основным продуктом ТХ2 – ИЛ4 (M.Desmedt et al., 1998; K.T.Miner, 1998). Высокая активность ТХ2-клеток у больных атопией приводит к подавлению функциональной активности ТХ1-клеток. Подавление функции ТХ1 и снижение продуцируемых ими ИЛ-2 и ИФН- γ ведет к недостаточности клеточного иммунитета (П.Г.Назаров и соавт., 1999; А.С.Симбирцев, 1998; А.А.Ярилин, 1997).

В настоящее время все большее значение приобретает разработка методов предупреждения и лечения атопических заболеваний. Наиболее испытанным и эффективным методом лечения является СИТ. Основная задача состоит в восстановлении естественной толерантности организма к аллергенам внешней среды (И.С. Гущин, 1997; С.Х. Хутуева, 2000; Ю.С. Лобкова и соавт.; 1999). Одним из патогенетических механизмов является возможность переключения в ходе лечения ТХ2-ответ на ТХ1-ответ (S.R. Durham, 1995). Для проверки этого предположения мы оценивали изменения

функциональной активности Т-хелперов 1 типа, определяя продуцируемые им ИЛ-2 и ИФН- γ до и после СИТ.

Анализируя, содержание ИЛ-2 и ИФН- γ в культуральной жидкости различных вариантов РБТЛ у пациентов с АД до проведения СИТ, мы выявили достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания ИЛ-2 во всех модификациях РБТЛ. (табл.3). После лечения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания ИЛ-2, как в спонтанном ($3,13 \pm 0,29$ МЕ/мл), так и в индуцированном ФГА ($5,07 \pm 0,62$ МЕ/мл) вариантах РБТЛ у пациентов с АД по сравнению с соответствующими значениями до лечения. Однако, после лечения результаты оставались достоверно ($p < 0,05$) ниже таковых в контрольной группе (табл.3.)

Таблица 3

Содержание ИЛ-2 в культуральной жидкости у больных с атопическим дерматитом до специфической иммунотерапии и после ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Содержание ИЛ-2 (МЕ/мл)	
	Спонтанный уровень	Индуцированный ФГА уровень
Контрольная группа, n=10	$6,45 \pm 1,08$	$7,20 \pm 1,04$
Больные с атопическим дерматитом до СИТ (I гр.), n=30	$2,15 \pm 0,23$ $p_1 < 0,05$	$3,44 \pm 0,46$ $p_1 < 0,05$
Больные с атопическим дерматитом после СИТ (II гр.), n=30	$3,13 \pm 0,29$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$5,07 \pm 0,62$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: n—число вариант в группах, СИТ — специфическая иммунотерапия, ФГА — фитогемагглютинин, p_1 — достоверность различий

показателей у больных АД по сравнению с показателями контрольной группы, p_2 - достоверность различий показателей по сравнению с показателями в I группе

Аналогичные изменения регистрировались при изучении концентрации ИФН- γ (табл.4).

Таблица 4

Содержание ИФН- γ в культуральной жидкости у больных атопическим дерматитом до проведения специфической иммунотерапии и после ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Содержание ИФН- γ (пг/мл)	
	Спонтанный уровень	Индукцированный ФГА уровень
Контрольная группа, n=10	614,44 \pm 53,18	685,56 \pm 72,61
Больные с атопическим дерматитом до СИТ (I гр.), n=30	314,02 \pm 45,04 $p_1 < 0,05$	540,00 \pm 64,23 $p_1 < 0,05$
Больные с атопическим дерматитом после СИТ (II гр.), n=30	356,21 \pm 52,08 $p_1 < 0,05$	550,01 \pm 58,85 $p_1 < 0,05$

Примечание: n—число вариант в группах, СИТ – специфическая иммунотерапия, ФГА – фитогемагглютинин, p_1 – достоверность различий показателей у пациентов с АД по сравнению с показателями контрольной группы

Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение продукции ИФН- γ , как в спонтанном варианте РБТЛ (314,02 \pm 45,04 пг/мл), так и в индуцированном

ФГА ($540,00 \pm 64,23$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой: ($614,44 \pm 53,18$ пг/мл) – спонтанный вариант РБТЛ, ($685,56 \pm 72,61$ пг/мл) – индуцированный ФГА вариант РБТЛ. После проведения СИТ у пациентов с АД имела место тенденция к увеличению продукции ИФН- γ , как в спонтанном ($356,21 \pm 52,08$ пг/мл), так и в индуцированном ФГА ($550,01 \pm 58,85$ пг/мл) вариантах РБТЛ по сравнению с результатами до лечения. Однако, эти значения оставались достоверно ($p < 0,05$) ниже таковых в контрольной группе.

Повышение наработки ИЛ-2 и ИФН- γ у пациентов с АД после проведения СИТ свидетельствовало об эффективности лечения и перестройке характера клеточного и цитокинового ответа на аллергенную нагрузку в ходе СИТ. Динамику изменения наработки ИЛ-2 у пациентов с атопическим дерматитом можно объяснить и влиянием костимулирующей молекулы CD28. Как известно, смысл костимулирующего эффекта, возникающего при связывании CD28, состоит во взаимодействии сигналов, поступающих от этой молекулы и от других рецепторов, что приводит к усилению экспрессии ИЛ-2 и его рецепторов (Р.М.Хайтов, 2000; А.А.Ярилин, 1999; D.J.Lenshaw et al., 1996; P.S.Linsey, 1993; V.S.Shapiro et al., 1998).

Таким образом, определение уровня ИЛ-2 в культуральной жидкости можно использовать в качестве критерия оценки эффективности СИТ и активности аллергического процесса у пациентов с атопическим дерматитом.

Ключевая роль в запуске активации Т-хелпера и стимуляции антигенпрезентирующих клеток принадлежит костимулирующим молекулам (Р.М. Хайтов, 200; D.J. Lenshaw et al., 1996). В последние годы появилось много работ, в которых изучается роль костимулирующих молекул, в частности CD28 (А.Keane – Myers et al., 1997, J.F. Mc Dyer et al., 1998; G.Woerly et al., 1999, S.P.Manickasingham et al., 1998; G.A.Van Seventev et al., 1991).

В проведенных нами исследованиях исходно у пациентов с АД отмечался высокий уровень CD28⁺ - лимфоцитов по сравнению с группой здоровых доноров (табл.5). CD28 - это маркер активации Т-лимфоцитов. Повышенный уровень CD28⁺-лимфоцитов у пациентов с АД, вероятно связан с тем, что при АД в подавляющем большинстве случаев невозможно предотвратить контакт с ПЗА. После проведения СИТ имело место нарастание содержания CD28⁺ - лимфоцитов у больных атопическим дерматитом (табл. 5). С учетом иммунологических изменений и улучшением клинической картины (отсутствие симптомов заболевания) у пациентов с АД после СИТ, можно предположить, что костимулирующий сигнал, опосредованный CD28 молекулой более важен для активации Т-лимфоцитов, как предполагали некоторые авторы (Р.М. Хаитов, 2000).

Таблица 5

Количество CD28⁺ - лимфоцитов у пациентов с атопическим дерматитом до и после специфической иммунотерапии ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Количество CD28 ⁺ - лимфоцитов	
	(%)	(Г/л)
Контрольная группа, n=10	6,70±1,04	0,13±0,01
Больные с атопическим дерматитом до СИТ (I гр.), n=30	7,12±1,28	0,16±0,01 p ₁ <0,05
Больные с атопическим дерматитом после СИТ (II гр.), n=30	8,02±2,02	0,20±0,02 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примечание: n—число вариант в группах, СИТ – специфическая иммунотерапия, p₁ – достоверность различий показателей у пациентов с АД

по сравнению с показателями контрольной группы, p_2 – достоверность различий показателей по сравнению с показателями в I группе.

Проведенный корреляционный анализ позволил оценить степень влияния различных факторов (клинических особенностей течения заболевания, гистологического строения кожи пациентов с АД и состояния иммунной системы этих людей) на конечный результат лечения и течение заболевания.

При проведении корреляционного анализа отмечены положительная связь между степенью тяжести атопического дерматита, оцениваемого по индексу SCORAD и количеством $CD28^+$ - лимфоцитов до СИТ ($r = 0,84$, $p < 0,05$), а после СИТ отрицательная связь ($r = -0,92$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжесть течения атопического дерматита, сопряжена с усилением роли $TH1$ -порядка. Это предположение подтверждается положительной корреляционной связью ($r = 0,71$, $p < 0,05$) между степенью тяжести АД и утолщением рогового слоя (гиперкератоз), а также между количеством $CD28^+$ - лимфоцитов и выраженностью гиперкератоза ($r = 0,76$, $p < 0,05$).

Выводы

1. При атопическом дерматите во всех стадиях патологического процесса отмечается увеличение количества лимфоцитов, несущих костимулирующую молекулу $CD28$.
2. После проведения специфической иммунотерапии снижается индекс SCORAD, наблюдается частичное восстановление баланса $TH1/TH2$, что проявляется повышением уровня ИЛ-2, количества $CD28^+$ - лимфоцитов, при этом, однако, сохраняется низкий уровень продукции ИФН- γ .
3. Гиперкератоз определяет морфологическую картину изменений в неповрежденных участках эпидермиса кожи при атопическом дерматите.

4. Степень тяжести атопического дерматита, выраженность гистологических изменений кожи и частичное восстановление баланса TH1/TH2 коррелируют с количеством CD28⁺ - лимфоцитов, что свидетельствует о регулирующей роли костимулирующей молекулы CD28 в патогенезе атопического дерматита.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Атопический дерматит: обзор // Современные аспекты клиники, диагностики и лечения аллергодерматозов. – Томск, 2000. – С.10-12. Соавт.: Свиридова В.С.
2. Динамика цитокиновой продукции у пациентов с атопическим дерматитом // Материалы международной научно – практической конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет», С-Петербург 23 – 26 июня 2002. – С – Петербург, 2002. – С.99.Соавт.: Свиридова В.С.
3. Динамика содержания CD28⁺ Т-лимфоцитов у пациентов с атопическим дерматитом на фоне СИТ // Актуальные проблемы медицины и биологии. – Томск. – 2003 – выпуск 2. – С.117 – 118. Соавт.: Свиридова В.С.
4. Гистологическое строение кожи у больных атопическим дерматитом // Наука о человеке (четвертый конгресс молодых ученых и специалистов), Томск, 15 – 16 мая 2003. – Томск, 2003.- С.170-171. Соавт.: Свиридова В.С.
5. Th1, Th2 and Th3 Activity in Atopic Dermatitis // Federation of Clinical Immunology Societies, Paris, may 2003. – Paris, may 2003. – Paris, 2003. – P.203. With: Klimov V.V., Sviridova V.S.

Список сокращений

АД – атопический дерматит

РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов

СИТ – специфическая иммунотерапия

ТХ1, ТХ2 – Т-хелперы типов 1 и 2

ФГА - фитогемаглютинин