

Таким образом, выявлены очевидные различия в сонографической картине кожи и подкожной клетчатки у пациенток с целлюлитом и в контрольной группе. Можно предположить, что разница в толщине дермы связана с отеком и застойными явлениями в микроциркуляторном русле при целлюлите. Различия в акустической плотности гиподермы в основной и контрольной группах можно объяснить тем, что при целлюлите изменяется качественный состав коллагеновых волокон в жировой клетчатке, а фиброзные изменения приводят к повышению акустической плотности ткани. Одним из критериев выявления различий в данном исследовании является измерение длины пограничной линии между дермой и гиподермой. В связи с изменениями микро- и макроморфологической картины при целлюлите, которые выражаются в формировании микро- и макроузлов, форма пограничного слоя между дермой и гиподермой по сравнению с нормой значительно искривляется. Поэтому длина пограничной линии на В-сканах у пациенток с целлюлитом оказалась больше, чем у здоровых женщин.

Таким образом, в данном исследовании получены количественные данные и изображения внутренней структуры дермы и гиподермы, которые позволяют объективно продемонстрировать различия морфологии дермы и подкожной клетчатки у пациенток с целлюлитом и здоровых женщин.

С большой вероятностью можно предположить, что ультразвуковое исследование кожи можно применить для оценки эффективности лечебных мероприятий при целлюлите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безуглый А.П., Ахмедова Л.Е., Потемкаев Н.Н., Шугунина Е.А. Ультразвуковое сканирование кожи в практике врача-дерматокосметолога. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2006; 6: 42—8.
2. Altmeyer P., Hoffman K., Stucker M., Goertz S., el Gammal S. General phenomena of ultrasound in dermatology. In: Altmeyer P., El-Gammal S., Hoffmann K., eds. Ultrasound in Dermatology. Berlin: Springer-Verlag; 1992: 55—79.
3. De Rigal J., Escoffier C., Querleux B., Faivre B., Agache P., Lévêque J.L. Assessment of aging of the human skin by *in vivo* ultrasonic imaging. J. Invest. Dermatol. 1989; 93(5): 621—5.
4. Vogt M., Kaspar K., Altmeyer P., Hoffmann K., El Gammal S. High frequency ultrasound for high resolution skin imaging. Frequenz. 2005; 59(5—6): 150—3.
5. Ахмедова Л.Е., Безуглый А.П. Новые технологии в диагностике: ультразвуковое исследование кожи. Вестник восстановительной медицины 2005; 4: 32—4.
6. Gniadecka M. Effects of ageing on dermal echogenicity. Skin Res. Technol. 2001; 7(3): 204—7.

Поступила 06.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.5-002-02:615.2/.3]-092:612.017.1]-07

Клинико-иммунологическая характеристика токсидермий, в том числе с явлениями вторичной пиодермии

В. Ю. Уджуху, А. С. Медведева, М. А. Иванокова

Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. Н.Г. Короткий) педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Цель работы — изучить роль иммунометаболических нарушений в развитии медикаментозной токсидермии. Под наблюдением находились 59 пациентов с различными клиническими разновидностями токсидермии. В результате проведенных иммунологических исследований выявлены нарушения в состоянии иммунного гомеостаза, характеризовавшиеся диспропорциями цитокинового профиля, содержанием молекул адгезии и Toll-подобных рецепторов (TLR), а также естественной резистентностью у больных токсидермией.

Ключевые слова: *токсидермия, иммунный гомеостаз, интерлейкины, оксид азота, Toll-подобные рецепторы, молекулы адгезии*

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TOXICODERMA, INCLUDING THAT WITH SECONDARY PYODERMA

V.Yu.Udzhukhu, A.S.Medvedeva, M.A.Ivanokova

The role of immunometabolic disorders in the development of drug-induced toxicoderma was studied. A total of 59 patients with clinical variants of toxicoderma were observed. Immunological studies detected disorders in the immune homeostasis, characterized by disproportion of the cytokine profile, adhesion molecules, and Toll-like receptors, as well as in natural resistance of patients with toxicoderma.

Key words: *toxicoderma, immune homeostasis, interleukins, nitric oxide, Toll-like receptors, adhesion molecules*

Актуальность проблемы изучения механизмов развития токсидермии, разработки эффективных методов диагностики и лечения определяются неуклонным нарастанием аллергизации населения.

Токсидермия — одна из наиболее часто встречающихся болезней кожи, течение которой отличается широкой вариабельностью: от локализованных форм до тех, что характеризуют помимо обширных поражений кожи и сли-

зистых оболочек вовлечением в патологический процесс других жизненно важных органов и систем [1—4]. Наиболее часто токсидермия возникает на фоне применения различных лекарственных препаратов [5, 6]. Иммуногенез токсидермии чрезвычайно сложен и недостаточно хорошо изучен, а многие стороны патогенеза по сей день дискуссионны [7—9]. Установлено, что токсидермия нередко протекает на фоне дисбаланса иммунной системы, выражающегося в изменении соотношения содержания основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов, физиологически активных веществ [10—12]. Таким образом, данные, свидетельствующие о серьезных сдвигах в иммунном статусе у больных токсидермией как со стороны иммунорегуляторных, так и иммуноэффекторных звеньев, позволяют рассматривать эту проблему с точки зрения иммунопатологии.

Цель работы — изучить роль иммунометаболических нарушений в развитии медикаментозной токсидермии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 59 больных (34 мужчины и 25 женщин) в возрасте от 20 лет до 61 года. Учитывая многообразие и вариабельность клинических проявлений токсидермии, мы придерживались разработанной нами рабочей классификации (1999). Пятнисто-папулезный тип ($n = 8$) токсидермии отличался фиксированной и центробежной эритемой, высыпаниями, аналогичными клиническим проявлениям плоского лишая. Токсидермия с выраженным экссудативным компонентом ($n = 39$). В клинической картине заболевания преобладали явления отечной эритемы, везикуляции, мокнутия, нередко наблюдали буллезные элементы, волдыри, отек Квинке, высыпания по типу многоформной экссудативной эритемы. У 9 больных на фоне токсидермии возникла вторичная пиодермия. Клиническая картина характеризовалась пустулезными элементами, фликтенами и явлениями общей интоксикации (подъем температуры тела, озноб, общая слабость). Токсидермия с явлениями васкулита ($n = 10$). Патологический процесс был представлен геморрагическими высыпаниями и элементами по типу узловой эритемы. Синдром Лайелла диагностировали у 3 больных. Данная разновидность токсидермии развивалась остро, приобретая в течение суток генерализованный характер.

Содержание цитокинов определяли в сыворотке крови иммуноферментным анализом с помощью наборов Pro-con («Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Изучали уровень интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Для определения литической активности естественных клеток-киллеров (НК) применяли стандартный ^3H -уридиновый микроцитотоксический тест.

Содержание факторов ингибирования миграции макрофагов (МИФ) в сыворотке крови и продукцию МИФ периферическими мононуклеарными клетками (МНК) измеряли методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Для оценки соотношения МИФ/фактора стимуляции миграции фагоцитов (МСФ) и анализа спонтанной клеточной миграции применяли скрининговый тест клеточной миграции из микрокультур.

Содержание растворимых антигенов CD50 и CD50 (соответственно sCD50 и sCD54) определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184.

Количество оксид азота (NO) в сыворотке крови оценивали по уровню его стабильных метаболитов — ионов $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, определяемых спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра DU-50 ("Beckman", США) при длине волны 520 нм.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики. Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Статисти-

чески значимые различия оценивали по t -критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При комплексных иммунологических исследованиях у больных токсидермией выявили нарушения в состоянии иммунного гомеостаза и естественной резистентности. Так, уровень продукции ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-2 значительно превышал референтные значения, содержание ИЛ-4 и ИЛ-6 в циркулирующей крови определяли в следовых количествах. Обнаружили значительное повышение по сравнению с референтными значениями концентрации в крови ИЛ-17 — провоспалительного цитокина, вырабатываемого субпопуляцией Т-хелперов 17-го типа (до $4,9 \pm 1,1$ пг/мл при $0,3 \pm 0,3$ пг/мл у здоровых лиц). ИЛ-17 способствует возникновению инфильтратов в эпидермисе из нейтрофильных гранулоцитов, активации ангиогенеза; повышение его содержания в сосудистом русле усиливало воспалительную реакцию в дермо-эпидермальном пространстве у больных токсидермией. Наиболее высокое содержание ИЛ-17 выявили у больных с выраженным экссудативным компонентом. В последние годы в ряде работ зарубежных авторов обоснована ведущая роль фактора ингибирования миграции макрофагов (МИФ) в патогенезе Т-опосредованных аутоиммунных дерматозов. Показано, что биологическая активность МИФ, синтезируемого Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, заключается в торможении миграции фагоцитирующих клеток. Благодаря такому действию МИФ способствует поступлению фагоцитирующих клеток в очаг воспаления, обладая и другими свойствами провоспалительных цитокинов.

В связи с этим большой интерес представляли результаты изучения содержания МИФ в сыворотке крови у больных токсидермией, продукции МИФ периферическими МНК, соотношения МИФ/МСФ, а также анализа спонтанной клеточной миграции при различной степени тяжести воспалительного процесса. Результаты проведенных исследований показали, что концентрация МИФ в крови в среднем у больных токсидермией была выше ($30,6 \pm 4,2$ нг/мл), чем у здоровых лиц ($5,4 \pm 0,4$ нг/мл). Максимальный уровень МИФ в крови ($41,3 \pm 4,8$ нг/мл) выявили у больных с синдромом Лайелла.

Результаты проведенных исследований показали, что спонтанное высвобождение МИФ культурой моноцитов у больных токсидермией было выше ($17,9 \pm 1,2$ нг/мл), чем в контроле ($5,1 \pm 1,5$ нг/мл). У здоровых лиц под воздействием конковалина А отметили повышение концентрации МИФ, продуцируемой моноцитами, до $23,1 \pm 1,3$ нг/мл. В то же время у больных токсидермией при стимуляции моноцитов конковалином А продукция МИФ составила $76,5 \pm 11$ нг/мл, что статистически значимо выше референтных значений. После 18—20 ч культивирования при температуре 37°C в CO_2 -инкубаторе оценили площадь миграции клеток, которую определяли балансом МИФ и МСФ. У больных токсидермией площадь миграции была значительно меньше (вследствие подавления миграции) таковой у здоровых лиц (более чем на 25%) и в определенной степени зависела от степени тяжести воспалительного процесса. У пациентов с обширными очагами поражения и явлениями общей интоксикации подавление миграции оказалось максимальным. Также определили индекс клеточной миграции, величина

Сведения об авторах:

Уджуху В. Ю. — д-р мед. наук, проф. (sovets140011@mail.ru); Медведева А. С. — аспирант (amedvedeva71@gmail.com); Иванокова М. А. — аспирант (Ivanokova@yandex.ru).

которого составляла 13—49% и возрастала при увеличении тяжести заболевания. У пациентов с тяжелыми формами токсидермии (синдром Лайелла) подавление миграции, выраженное в процентах, было максимальным (40—47). Основываясь на результатах проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что воспаление в дерме и эпидермисе при токсидермии в значительной степени связано с избыточной продукцией МИФ моноцитами. Функциональная активность НК у больных токсидермией оказалась значительно сниженной по сравнению с аналогичными значениями у здоровых лиц ($37,3 \pm 2,1$ и $49,6 \pm 2,7\%$ соответственно). Наиболее низкий уровень естественной цитотоксичности при синдроме Лайелла являлся одной из причин резкой активизации эффекторных механизмов и усиленной выработки сывороточных антител. Результаты проведенных исследований показали, что у больных токсидермией содержание в сыворотке антигенов sCD50 ($213,4 \pm 40,5$ МЕ/мл) и sCD54 ($33,4 \pm 5,9$ МЕ/мл) было понижено по сравнению с референтными значениями ($258,7 \pm 43,3$ и $39,1 \pm 7$ МЕ/мл соответственно). Однако эта разница не носила статистически значимый характер. Вместе с тем относительное количество мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ ($71,7 \pm 12$ и $78,1 \pm 7,1\%$) в крови у больных токсидермией было статистически значимо повышено по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц ($61,1 \pm 9$ и $60,8 \pm 4,9\%$). Известно, что функция растворимых антигенов CD50 и CD54 заключается в модуляции иммунологических реакций, протекающих с участием мембранных форм этих антигенов. Растворимые антигены CD50 и CD54 способны ингибировать активацию клеток и процессы адгезии, связанные с клеточной миграцией. Растворимый антиген CD54 конкурирует с мембранным ICAM-1 эндотелиальных клеток за связывание с LFA-1 и тем самым снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию. Поэтому выявленный дисбаланс в системе антигенов адгезии, характеризующийся понижением содержания растворимых молекул адгезии на фоне значительного роста количества мембранных форм данных антигенов, способствовал возникновению и поддержанию воспаления у больных токсидермией. Таким образом, одним из важных патогенетических звеньев развития токсидермии являлся дисбаланс в системе содержания цитокинов и молекул адгезии. Стойкий и выраженный дисбаланс в системе интерлейкинов являлся маркером дефекта иммунной системы у больных токсидермией и в ряде случаев приводил к хронизации воспалительного процесса. Учитывая, что NO занимает одно из ведущих мест в системе неспецифической резистентности, мы считали немаловажным провести количественный анализ содержания NO в сыворотке крови у больных токсидермией. Результаты проведенных исследований показали, что суммирование воспалительных и функциональных изменений при токсидермии приводило к увеличению выработки эндогенного NO до $34,1 \pm 1,5$ мкмоль/л (при $19,4 \pm 1,4$ мкмоль/л у здоровых лиц). Значительное повышение уровня NO по сравнению с референтными значениями, переходя рамки протективного иммунитета, способствовало развитию явлений воспаления у больных токсидермией.

В настоящее время большое внимание уделяют изучению Toll-подобных рецепторов (TLR) — ключевых рецепторов врожденного иммунитета. Широкий спектр лигандов TLR и наличие этих рецепторов на многих клетках способствуют вовлечению TLR в патогенез многих заболеваний. Функциональную активность TLR мы оценивали по выработке ФНОα мононуклеарами периферической крови в ответ на лиганды TLR. В качестве лиганда TLR мы ис-

пользовали зимозан (10 мкг/мл). Стимулирующее влияние зимозана на продукцию ФНОα изучали, используя коэффициент стимуляции (КС). При этом спонтанную выработку ФНОα принимали за 1 и КС рассчитывали как отношение концентрации ФНОα в супернатантах, стимулированных зимозаном МНК, к концентрации ФНОα в супернатантах, не стимулированных зимозаном МНК. Спонтанная продукция ФНОα у здоровых лиц составила $34,51 \pm 1,6$ пг/мл, у больных токсидермией — $94,7 \pm 5,6$ пг/мл. Зимозан вызывал стимуляцию выработки ФНОα МНК как у здоровых лиц ($5,1 \pm 0,3$), так и у больных токсидермией ($4,5 \pm 0,3$). Однако у лиц, которые страдали токсидермией, осложненной пиодермией, данный показатель ($2,3 \pm 0,1$) был меньше такового у здоровых лиц, что приводило к ослаблению защитных функций организма и появлению гнойничковых элементов.

Таким образом, результаты проведенных исследований выявили патогенетическую значимость нарушений иммунитета, диспропорции цитокинового профиля, содержание молекул адгезии и TLR и неспецифическую резистентность организма у больных токсидермией. Эти результаты могут стать базисом для оптимизации рутинных методов и разработки новых более эффективных методов лечения данного чрезвычайно распространенного дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Л.В., Хамаганова И.В., Савина М.И. Патогенетическая терапия аллергодерматозов. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2007; 1: 21—5.
2. Землякова С.С., Иванов О.Л., Львов А.Н., Феденко Е.С. Аллергический контактный дерматит и ассоциированные аллергодерматозы: современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2010; 4: 47—51.
3. Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Коляскина М.М. Роль полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных аллергодерматозов. Медицина труда и промышленная экология 2011; 7: 17—23.
4. Petkov T., Pehlivanov G., Grozdev I., Kavaklieva S., Tsankov N., et al. Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. Eur. J. Dermatol. 2007; 17(5): 422—7.
5. Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology. Acta Derm. Venereol. 2006; 86(6): 523—7.
6. Wei C.Y., Ko T.M., Shen C.Y., Chen Y.T. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. Drug. Metab. Pharmacokinet. 2012; 27(1): 132—41.
7. Martin T., Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin. Med. J. (Engl). 2008; 121(8): 756—61.
8. Roychowdhury S., Svensson C.K. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. Am. Ass. Pharm. Sci. J. 2005; 7(4): E834—46.
9. Schäfer T., Böhrer E., Ruhdorfer S., Weigl L., Wessner D., Heinrich J., et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. Allergy. 2001; 56(12): 1172—9. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00196.x
10. Измерова Н.И., Иванова Л.А., Чикин В.В., Савельева А.А. Новые перспективы в терапии профессиональных аллергодерматозов (обзор литературы) Медицина труда и промышленная экология 2009; 9: 37—41.
11. Torres M.J., Mayorga C., Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 2009; 19(2): 80—90.
12. Son Y.M., Lee J.R., Roh J.Y. Causality assessment of cutaneous adverse drug reactions. Ann. Dermatol. 2011; 23(4): 432—8. doi: 10.5021/ad.2011.23.4.432.

Поступила 26.04.12