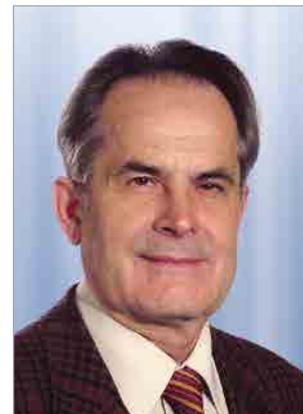


В.В. Николов¹,
М.А. Андрейчин², чл.-корр. НАМНУ,
 д.м.н., профессор,
В.С. Копча³, д.м.н., профессор,
Н.А. Васильева⁴, д.м.н., профессор



В.В. Николов

Д.м.н., профессор
М.А. Андрейчин

Патоморфологическая и патогистохимическая характеристика рожистой инфекции

Макроскопическая картина рожи известна давно и очень подробно описана в работах Д.М. Айзенштейна (1936) [2], Э.А. Гальперина и Р.Р. Рыскинда (1976) [5], А.И. Кортёва, М.Г. Расковалова и В.Н. Дроздова (1977) [6], В.М. Фролова и В.Е. Рычнева (1986) [16], В.Л. Черкасова (1986) [17], Ю.М. Амбалова (1991) [3], В.В. Лебедева и М.А. Жарова (2003) [7], В.М. Мамыкиной и Н.П. Амплеевой (2005) [9], И.А. Разувановой (2006) [14], К.А. Аитова и соавт. (2007) [1], Н.С. Миноранской, Е.И. Миноранской и П.В. Сарапа (2011) [10], Н.К. Оспанбековой (2014) [13]. Однако до сих пор, кроме двух публикаций [15, 18], в медицинской литературе нет работ, посвященных патогистологии рожистого воспаления.

Патоморфологические изменения наружного покрова при рожистой инфекции многообразны, и в патологический процесс вовлечены как верхний, эпидермальный, так и средний, дермальный, кожные этажи.

Эпидермальный этаж наружного покрова

При эритематозной форме рожи наблюдаются минимальные изменения эпидермального этажа. На светооптическом уровне выявляются отечность и гиперплазия клеток базального (*stratum basale*) и шиповатого (*stratum spinosum*) слоев, истончение зернистого слоя (*stratum granulosum*) с относительным очаговым увеличением объема эпидермиса. Иногда определяется выраженная гидропическая дистрофия клеток базального и шиповатого слоев. Отмечаются парциальный некробиоз, сморщивание ядер, перинуклеарный отек. Последний наиболее выражен в слое шиповатых клеток. Роговый слой (*stratum corneum*) утолщен, иногда наблюдается акантоз. Для рецидивирующей эритематозной рожи характерна также атрофия клеток шиповатого слоя [4].

Эритематозно-буллезная форма рожистой инфекции микроскопически характеризуется появлением под роговым, зернистым и шиповатым слоями, а иногда и под эпидермисом, вакуолей различных размеров

¹Врач-дерматовенеролог кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и курсом дерматовенерологии – Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина).

²Зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией и курсом дерматовенерологии – Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина).

³Профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и курсом дерматовенерологии – Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина).

⁴Профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и курсом дерматовенерологии – Тернопольский государственный медицинский университет (г. Тернополь, Украина)

с серозным или фибринозным экссудатом. Из-за образования субэпидермальных вакуолей происходит частичное отслоение эпидермиса от дермы. Также наблюдаются выраженные явления гидропической дистрофии и сморщивания ядер. Происходит потеря межклеточных мостиков с расширением межклеточных щелей [8].

При эритематозно-геморрагической форме рожистой воспаления отмечается более выраженная дезорганизация слоев эпидермального кожного этажа.

Буллезно-геморрагическая рожа также характеризуется отслоением эпидермиса и образованием ограниченных полостей с фиброзно-геморрагическим экссудатом.

При всех клинических формах рожистой инфекции определяются лимфоциты в межклеточных пространствах эпидермиса, а иногда и формирование микроабсцессов.

При гистохимическом исследовании выявляется, что содержание гликогена минимально в клетках базального слоя и максимально – в верхних рядах клеток шиповатого слоя. Значительное количество гликогена выявляется в содержимом мелких везикул при буллезной роже. Однако при увеличении их в объеме интенсивность содержания гликогена снижается [11].

Гликозаминогликаны (ГАГ) выявляются интенсивно, как правило, равномерно во всех слоях эпидермального этажа наружного покрова, при всех формах рожи. Накопление и перераспределение в эпидермисе ГАГ приводит к резкому повышению тканевой проницаемости, достигая максимума при эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах рожистой воспаления, чем и объясняется частое обнаружение субэпидермальных пузырей. В эпидермисе наблюдается и ШИК-положительная зернистость при окраске по Хочкису–Мак-Манусу, наиболее выражена на периферии цитоплазмы отдельных шиповатых клеток. Интенсивно ШИК-положительно окрашивается и роговой слой. Более интенсивная ШИК-положительная зернистость наблюдается во всех слоях эпидермиса при буллезно-геморрагической форме рожи [12].

При эритематозно-буллезной рожистой инфекции определяется интенсивное содержание ДНК в ядрах клеток шиповатого и базального слоев наружного покрова. Отмечается снижение уровня РНК в цитоплазме эпидермоцитов. Цитоплазма шиповатых клеток практически не содержит или содержит умеренное количество РНК. В то же время интенсивное выявление РНК наблюдается в клетках базального и рогового слоя эпидермального кожного этажа.

Установлено, что при рожистой воспалении повреждается базальная мембрана эпидермиса. В рожистой очаге происходит нарушение антигенной структуры базальной мембраны. Аутоантитела против антигенов базальной мембраны эпидермиса связываются с последними, образуя фиксированные иммунные комплексы (ИК). Эти ИК обнаруживаются и в цитоплазме клеток базального и шиповатого слоев наружного покрова [4, 8].

При электронно-микроскопическом исследовании эпидермального этажа при эритематозной и эритематозно-геморрагической формах рожистой инфекции определяется утолщение рогового слоя с увеличением

пространства между чешуйками. Напротив, зернистый слой определяется тонким и состоит из 1–3 рядов клеток. Обнаруживается отечность шиповатого слоя с увеличением межклеточных пространств и повреждением цитоплазматических отростков с нарушением десмосомальных контактов. В некоторых клетках обнаруживается вакуолизация элементов эндоплазматической сети и митохондрий. Ядра неправильной формы с конденсацией хроматина. В цитоплазме определяются зерна гликогена. Расширение межклеточных пространств дает возможность скопления жидкости между слоями с образованием микрополостей, по периферии которых обнаруживаются клетки гематогенной природы (лимфоциты, нейтрофилы) [12].

Дермальный этап наружного покрова

Микроскопически в рожистой инфекционно-воспалительном очаге наблюдается выраженный отек дермы. При всех клинических формах рожи отмечается инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и единичными плазматическими клетками, преимущественно вокруг сосудов микроциркуляторного русла.

Более выраженные изменения наблюдаются **при эритематозно-геморрагической роже** в виде кровоизлияний различных размеров как под эпидермисом, так и в глубоких слоях дермы. В зоне кровоизлияний кроме эритроцитов отмечается небольшое количество лимфоцитов, нейтрофилов и нитей фибрина, а также детрит с вкраплениями зерен гемосидерина.

Наиболее выраженная дезорганизация структур дермального кожного этажа отмечается при эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах рожистой инфекции. Наблюдается интенсивная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и тучными клетками с активацией фибропластических процессов. Таким образом возникают полости различных размеров с серозно-фибринозным или геморрагическим экссудатом [4, 8, 12].

Гистохимически определяется незначительное или умеренное накопление ГАГ в основном веществе дермы [12].

Экспериментальные морфологические исследования показывают, что введение кроликам L-форм *Streptococcus pyogenes* вызывает развитие воспаления с нарушением коллагеновых волокон. Эти данные, возможно, объясняют причину изменения волокон в дермальных структурах в рамках рожистой инфекционно-воспалительного очага. Минимальные изменения наблюдаются при эритематозной форме рожи в виде разрыхления коллагеновых волокон, фрагментации и лизиса эластических волокон преимущественно в участках клеточной инфильтрации. Более выраженная фрагментация коллагеновых и эластических волокон отмечается при рецидивирующем течении рожистой инфекции [18].

Для эритематозно-буллезной формы рожистой воспаления характерны максимально выраженные изменения в виде мукоидного набухания и фрагментации коллагеновых и эластических волокон. В очаге инфильтрации наблюдается интенсивный лизис эластических волокон.

Буллезно-геморрагическая рожа характеризуется еще более выраженной дезорганизацией эластических волокон. Их распад на мелкие фрагменты

обнаруживается в области геморрагических вакуолей и явления полного лизиса — в очагах инфильтрации.

Гистохимически выявляется очаговая пирониофилия дермы. Имеется очаговая базофилия по ходу коллагеновых волокон с метахромазией соединительной ткани.

При обострении рецидивирующей рожистой инфекции происходит прогрессирование вышеуказанных явлений [12].

Особый интерес представляют изменения клеток дермального этажа наружного покрова. Известно, что фибробласты активно участвуют в регуляции различных процессов макроорганизма, в том числе и иммунной системы. Они вырабатывают различные факторы (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фибронектин, факторы роста и др.) и сами реагируют на сигналы клеток-соседей посредством действия фактора некроза опухоли (ФНО- α), ИЛ-1, фибронектина и др. [11].

Пока не изучено взаимодействие фибробластов с другими клетками и волокнистыми структурами в рожистом очаге. Установлено, что при рожистой инфекции происходит нарушение синтеза фибробластами коллагена IV типа, большое количество которого входит в состав базальной мембраны. Возможно, это связано с повреждением фибробластов человека, перекрестно реагирующими антигенами к неспецифическим белкам β -гемолитического стрептококка группы А. Установлено, что концентрация фибронектина, который усиливает пролиферацию фибробластов и стимулирует процесс заживления ран, достоверно понижается в плазме крови у пациентов с рожистым воспалением.

Основными клетками, обеспечивающими фагоцитоз чужеродных агентов, количество которых резко возрастает при воспалении, являются макрофаги. Они выделяют различные факторы межклеточного взаимодействия (ФНО- α , ИЛ-1, антагонист рецептора ИЛ-1 и др.) и сами активируются при действии ИЛ-1, тромбоцитарного фактора роста и γ -интерферона (ИФН- γ). Последний, при стимуляции его выработки антигенами β -гемолитического стрептококка группы А, усиливает экспрессию Fc-рецепторов IgG первого типа на моноцитах пациентов с рожистым воспалением [12].

Человеческие моноциты активируются при действии возбудителя рожистой инфекции (*S. pyogenes*) и продуктов его жизнедеятельности. При стимуляции их стрептококковыми антигенами, такими как липотейхоевая кислота, и рер M5, происходит интенсивная продукция ими ФНО- α и ФНО- β , ИЛ-1, -6, -8 и др. Подобные изменения происходят и при действии на моноциты токсинов стрептококка. При этом образуется повышенное количество ФНО- α , ИЛ-1, ИФН- γ . Количество ФНО- α значительно повышается в организме пациентов с рожистым воспалением и при стрептококковом шоке [18].

У больных рожистой инфекцией наблюдается неполноценность локальных иммунных механизмов (снижение числа фагоцитирующих клеток, понижение фагоцитарного индекса), в том числе и функциональная неполноценность макрофагов дермального этажа наружного покрова, что играет ведущую роль в развитии и хронизации рожи. Это, вероятно, является одним из факторов формирования локальной предрасположенности к рожистым воспалением, называемой

И.В. Давыдовским «рожистой реакцией организма на стрептококк» [12, 18].

Факторами, способствующими нарушению функций фагоцитов, являются следующие **биологические особенности возбудителя**: наличие капсулы и трансформация его в L-формы, возможное повреждение ДНК фагоцитов токсинами типа А и С, наличие перекрестных антигенов у β -гемолитического стрептококка группы А с клетками дермы. Кроме того, ухудшение локальной гемодинамики, микозы стоп и онихомикотические поражения ногтевых пластинок, возможное действие естественного ингибирующего фактора и гормональные сдвиги (в постменопаузальный или предменструальный периоды) также способствуют нарушению функций фагоцитов.

Хорошо известна связь между функциональной недостаточностью фагоцитов и длительным сохранением и патогенностью ИК, депонирующихся в дерме.

В межрецидивный период рожистой инфекции в дермальных макрофагах сохраняются L-формы β -гемолитического стрептококка группы А, которые, видимо, играют важную роль в рецидивировании заболевания [12, 18].

Особое значение придается изучению клеток инфилтратов (Т- и В-лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов, тучных клеток и др.) в рожистом очаге. Инфильтрация более выражена в периферии эритемной макулы. В цитоплазме отдельных клеток из очага поражения обнаруживаются ГАГ, в ядрах интенсивно выявляется ДНК, что свидетельствует о готовности к пролиферации клеток.

Что касается плазматических клеток, то происходит снижение их количества в очаге рожистой инфекции. В их цитоплазме отмечается низкое содержание РНК.

Тучные клетки являются регуляторами тканевого гомеостаза, последним звеном в общей адаптационной реакции организма на клеточном уровне, занимающем в ряду биологических регуляторов третье место после нервной и эндокринной систем. Они принимают активное участие в процессе повышения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, в процессе воспаления и иммуногенеза.

В инфекционно-воспалительном рожистом очаге происходит снижение количества тканевых базофилов, степень которого зависит от степени поражения камбиального резерва тучноклеточного аппарата наружного покрова и подкожной клетчатки. Отмечается повышение дегранулированных форм. Лишь по периферии цитоплазмы наблюдается малое количество слабометахроматичных зерен ГАГ. Редко встречаются тучные клетки удлиненной, веретенообразной, грушевидной формы. Указанные изменения являются или признаками повреждения клеток, или проявлением их функциональной активности.

В пределах дермы пациентов с рожистой инфекцией определяются фиксированные ИК, включающие IgG, а также IgA, IgM и C3-компонент комплемента. При рожистом воспалении также обнаруживается образование в коже фиксированных ИК, в состав которых входят аутоантигены базальных связей эпидермиса и аутоантитела к ним, что, наверное, связано с усилением клеточной реакции в окружающих тканях. Возможно, вследствие этого и происходит активация фибропластических процессов. Особенно большое

количество ИК определяется периваскулярно при геморрагической роже, что, возможно, играет патогенетическую роль в развитии геморрагического синдрома. При связывании возбудителя рожистой инфекции с IgE происходит оседание ИК на тканевых базофилах с развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа [12].

Существуют две точки зрения на роль ИК в морфогенезе рожистого воспаления. Одна из них объясняет прямое участие депонирования ИК в воспалительном процессе при роже вследствие депонирования ИК в дерме и стенках сосудов. Вторая точка зрения предусматривает участие ИК по типу феномена Артюса с опосредованным влиянием на патологический процесс и включением клеточных и гуморальных механизмов [11].

Существует определенная связь между фиксированными и циркулирующими ИК (ЦИК) в кровяном русле: рост воспалительного очага замедляется при удалении из кровяного русла ЦИК. Факторы, способные увеличить время циркуляции ИК в крови (усиление сосудистой проницаемости, нарушение обмена биогенных аминов, микроэлементов, дефицит витамина С, глюкокортикостероидов), создают благоприятные условия для их отложения в органах и тканях.

Необходимо отметить, что наряду с выраженным образованием фиксированных ИК в инфекционно-воспалительном рожистом очаге происходит увеличение их уровня в кровяном русле в острый период заболевания при всех клинических формах рожи, особенно часто — при рецидивирующей. Еще более достоверно увеличение количества ЦИК выявляется при наличии сопутствующего сахарного диабета и дерматологических заболеваний, при осложненной роже. При рожистой инфекции преобладают ЦИК средних размеров, которые являются наиболее патогенными.

Повышение уровня ЦИК в крови прямо коррелирует с тяжестью клинического течения, с увеличением уровня естественного ингибирующего фактора, HLA-A2, B5, с показателями острой фазы воспаления,

с увеличением синтеза антител к клеткам базального слоя эпидермального этажа наружного покрова.

В составе ЦИК, выделенных из крови, определяются: А-полисахариды, белково-рибосомальные антигены и L-формы *S. pyogenes*, антитканевые аутоантигены (антигены тимуса, дермы, лимфатических узлов, венозных стенок, липопротеиды человеческой печени, комплемент, антитела к клеткам базального слоя эпидермиса).

Современные данные о патогистологических и патогистохимических особенностях рожистой инфекции дают нам основание считать, что они помогут в поисках того патогенетического решения, которое окажется радикальным для терапевтической тактики ведения пациентов с рожистым воспалением.

Литература

1. Аитов К.А., Малов И.В., Бурданова Т.М., Пустогородская Н.Г. Рожь. — Иркутск: Изд-во ИГМУ, 2007. — 22 с.
2. Айзенштейн Д.М. Бешиха. — К.: Держмедвидав, 1936. — 108 с.
3. Амбалов Ю.М. Клиническая диагностика, прогноз и лечение рожи. — Ростов-на-Дону: РГМУ, 1991. — 35 с.
4. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, цитология и эмбриология. — М.: Медицина, 2002. — 725 с.
5. Гальперин Э.А., Рыскинд Р.Р. Рожь. — М.: Медицина, 1976. — 176 с.
6. Кортев А.И., Расковалов М.Г., Дроздов В.Н. Рожь. — Кемерово: Кемер. кн. изд-во, 1977. — 137 с.
7. Лебедев В.В., Жаров М.А. Клиника и лечение рожи. — Майкоп: Качество, 2003. — 83 с.
8. Лавров У.Ф. Гистопатология кожи. — М.: Медгиз, 1958. — 530 с.
9. Мамыкина В.М., Амплеева Н.П. Иммуитет и эндотоксикоз при роже. — Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2005. — 116 с.
10. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И., Сарап П.В. Рожь. — Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011. — 75 с.
11. Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В. Кожа и ее производные. — Омск: Орел, 2005. — 190 с.
12. Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В. Гистофизиология кожи. — Омск: Орел, 2008. — 190 с.
13. Оспанбекова Н.К. Рожь. Дифференциальная диагностика. — Алматы: Изд-во КазНМУ, 2014. — 94 с.
14. Разуванова И.А. Рожь. — Гомель: Изд-во ГГМУ, 2006. — 28 с.
15. Расковалов М.Г., Бикмуллина С.К. Морфологические и гистохимические изменения кожи при роже // Вестн. дерматол. — 1971. — № 7. — С. 31–34.
16. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Патогенез и диагностика рожистой инфекции. — Воронеж: ВГМУ, 1986. — 160 с.
17. Черкасов В.Л. Рожь. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с.
18. Шипилов М.В., Храмов М.М., Савина С.П. Морфологические и морфогенетические особенности рожистого воспаления // Архив патологии. — 1998. — Т. 60. — № 2. — С. 70–73.