

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© О.Д.Александрук

УДК 616-092.12+616.5-002

СТАН ПЕРИФЕРИЧНИХ ЛІМФОЦИТАРНИХ ПОПУЛЯЦІЙ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ З РІЗНИМ ТЕРМІНОМ ПОЧАТКУ ХВОРОБИ

О.Д.Александрук

Івано-Франківський національний медичний університет

Мета роботи. Порівняти стан периферичних лімфоцитарних популяцій в дорослих хворих на АД із різним віковим дебютом хвороби в залежності від патогенетичного варіанту та тяжкості перебігу.

Матеріали та методи. Обстежено 123 хворих на АД, з яких 67 осіб із дебютом в ранньому дитинстві, 56 – з дебютом в підлітковому та дорослому віці. Визначено тяжкість, ІgЕ-залежність перебігу АД та CD-фенотип периферичних лімфоцитів.

Результати та обговорення. На тлі загострення АД в дорослих пацієнтів спостерігається підвищення кількості периферичних лімфоцитів з фенотипом CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD95 та HLA-DR. Не виявлено істотних відмінностей динаміки популяцій та їх зв'язку із тяжкістю перебігу в залежності від віку появи перших проявів хвороби. Встановлено достовірно різні рівні дисбалансу периферичних лімфоцитарних популяцій в залежності від рівня загального сироваткового ІgЕ як при ранньому, так і при пізньому дебюті АД. При ІgЕ-залежному варіанті перебігу показники істотно сильніше відрізнялись від нормальних значень. Враховуючи отримані результати, рівень загального сироваткового ІgЕ слід вважати більш значимим прогностичним чинником перебігу АД, ніж вікові особливості його дебюту.

Висновки. Виявлені особливості периферичних лімфоцитарних популяцій та субпопуляцій та їх зв'язок з рівнем загального сироваткового ІgЕ хворих свідчать про відсутність істотної різниці в патогенетичних механізмах АД раннього та пізнього вікового дебюту.

Ключові слова: атопічний дерматит, лімфоцитарні популяції, CD-фенотип.

Вступ

Зростання числа випадків алергічної патології взагалі [5] супроводжується істотним збільшенням звернень пацієнтів із алергічними хворобами шкіри [2, 7, 9, 12]. У порівнянні із 60-ми роками минулого століття частота реєстрації атопічного дерматиту зросла практично втричі [4] і зараз кількість хворих в світі сягає близько 29 млн. осіб [5, 13], чому великою мірою сприяють процеси урбанізації [3, 6]. Своєрідність клінічної картини атопічного дерматиту (АД) полягає у можливості дебюту проявів в різні вікові періоди: від перших місяців

життя до дорослого віку [1, 2]. На даний час діагностика АД типового перебігу не викликає істотних труднощів, в той же час у випадку пізнього дебюту виникає необхідність диференційної діагностики з іншими дерматозами дорослих осіб алергічного або іншого генезу [2]. Серед останніх, до прикладу, певні діагностичні труднощі може спричинити обмежений нейродерміт, який у відповідності до сучасних уявлень розглядається як патогенетично відмінне від АД захворювання [1, 10, 11]. Із врахуванням цього, подальше вивчення клініко-патогенетичних особливостей АД в

дорослому віці є актуальним як для вдосконалення його діагностики, так і для підвищення ефективності лікування.

Мета роботи

Порівняти стан периферичних лімфоцитарних популяцій в хворих на АД із різним віковим дебютом хвороби в залежності від варіанту та тяжкості перебігу.

Матеріали та методи

Обстежено 123 хворих на АД особи дорослого віку: в 67 осіб дебют хвороби був в ранньому дитячому віці, в 56 – в підлітковому або дорослому. Діагностику проводили на підставі критеріїв АД [2], тяжкість перебігу оцінювали за допомогою індексу SCORAD [14]. Оцінку перебігу, визначення рівня загального IgE, та вміст лімфоцитів периферичної крові за фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD65+, HLA-DR+ та CD95+ проводили при поступленні в стаціонар. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Результати оброблені статистично за допомогою пакета ліцензійних програм "Statistica 13.2" з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Результати та обговорення

Віковий діапазон 67 обстежених хворих на

атопічний дерматит раннього дебюту (АДр) (47 чоловіків та 20 жінок) складав 18-48 років. Індекс SCORAD у пацієнтів групи складав 45(39;57) балів. У 28 (42%) пацієнтів групи клінічні прояви були розцінені як важкі ($k > 40$), в 31 (46%) як середньої важкості ($20 < k < 40$), в 8 (12%) осіб як легкі ($k < 20$). Віковий діапазон 56 хворих із пізнім віковим дебютом (АДп) (43 чоловіків та 13 жінок) складав 21-58 років. Індекс SCORAD у пацієнтів цієї групи складав 34,5(28;43,5) балів. Легкий перебіг визначено в 18% осіб, середньої тяжкості – 80%, тяжкий перебіг – в 1 хворого групи. Спільним маркером периферичних Т-лімфоцитів вважають CD3-рецептор. На висоті гострозапальних проявів у хворих в обох групах спостерігались високі показники периферичних CD3+лімфоцитів. У пацієнтів із IgE-залежним варіантом перебігу вони визначались достовірно ($p < 0,01$) вищими ніж при IgE-незалежних формах. Кореляційний зв'язок середньої сили між числом клітин та тяжкістю перебігу АД (індекс SCORAD) спостерігався лише у хворих з IgE-незалежними варіантами дерматозу ($r=0,681, p < 0,05$).

Таблиця 1. Периферичні лімфоцити за CD-фенотипом у хворих на атопічний дерматит із раннім (АДр) та пізнім (АДп) із врахуванням IgE-залежності перебігу

		CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD56+
Контрольна група (n=20), %		50(48;51,5)	35(34;36)	18(17;20,5)	17,5(16;19)	9(7,5;10,5)
АДр (n=67)	IgE+ (n=23), %	87(77;89)•	63(56;68)•	22(21;24)•	25(25;26)•	14(13;15)•
	IgE- (n=14), %	74(68;77)°	43,5(38;48)°	18(17;19)°	18(17;19)°	12(11;13)•
АДп (n=56)	IgE+ (n=16), %	84(80;86)•	63(59;64)•	24(23;25)•	25(24;25,5)•	14,5(14;16)•
	IgE- (n=14), %	73(68;78)°	41,5(39;44)°	18(17;19)°	18(17;19)°	13,5(12;16)•

- ($p < 0,05$) вірогідно в порівнянні з показниками контрольної групи
- ° ($p < 0,05$) вірогідно в порівнянні з IgE+ варіантом групи

Т-лімфоцити з експресією CD4 ко-рецептора розпізнають пептидні антигени,

презентовані молекулами II класу МНС [9]. Розрізняють Th1 та Th2 клітини із CD4+ фенотипом, у яких функціональна активність має принципово різну направленість. В обстежених хворих вміст периферичних CD4+ лімфоцитів визначався підвищеним в обох групах, із достовірно ($p < 0,001$) вищим в пацієнтів з IgE-залежними варіантами АД у порівнянні з IgE-незалежним. Зв'язок кількості цих клітин із тяжкістю хвороби ($r = 0,662, p < 0,05$) визначався також лише в хворих з IgE-незалежними варіантами перебігу. CD8 – це поверхневий клітинний глікопротеїн Т-клітин, що розпізнає антигени, які представлені молекулами I класу МНС. Виконує роль ко-рецептора для реалізації Т-клітинної відповіді на антиген [8]. Функціональне значення Cd8+ клітин полягає в кілерній/супресорній активності. На час максимальної тяжкості проявів вміст CD8-клітин перебував в межах норми для всіх пацієнтів з IgE-незалежним варіантом АД на противагу пацієнтам із високими рівнями загального IgE. Також був кореляційний ($r = 0,553, p < 0,05$) зв'язок вмісту цих клітин із тяжкістю перебігу у хворих з нормальним синтезом IgE. Клітинний маркер CD19 – сталий компонент ко-рецептору В-лімфоцитів, що впливає на інтенсивність передачі сигналу внаслідок взаємодії із В-клітинним рецептором. Спостерігалась достовірна ($p < 0,05$) різниця показників вмісту периферичних В-лімфоцитів між пацієнтами IgE-залежних та незалежних варіантів перебігу АД обох груп. У хворих із IgE-незалежними варіантами АД вміст периферичних В-лімфоцитів залишався в межах нормальних значень, проте визначався зв'язок вмісту В-клітин із тяжкістю перебігу АД ($r = 0,509, p < 0,05$). В хворих із IgE-залежним варіантом перебігу рівень периферичних В-лімфоцитів спостерігався підвищеним. Зв'язок рівня В-клітин із тяжкістю АД ($r = 0,575, p < 0,05$) визначався лише в пацієнтів із раннім дебютом АД. CD56 використовується як

маркер натуральних кілерних клітин (НК-клітин). У хворих всіх груп спостерігався достовірно ($p < 0,05$) підвищений вміст периферичних натуральних кілерних клітин. CD95 антиген (APO-1 або Fas) з'єднується з ФНП-подібними лігандами та викликає апоптоз [8]. Кількість периферичних лімфоцитів із маркерами апоптозу також була достовірно ($p < 0,05$) підвищена у всіх хворих. Молекула HLA-DR є складовою частиною великого комплексу гістосумісності людини 2-го класу та маркером активованих периферичних лімфоцитів [8]. На тлі розпалу загострення АД у всіх хворих спостерігалась достовірно ($p < 0,05$) підвищена кількість таких клітин. При цьому у хворих з IgE-залежною формою АДр та АДп кількість периферичних HLA-DR+ лімфоцитів (відповідно 20(18;22)% та 18(16;20)%) була достовірно ($p < 0,05$) вища, ніж в решти хворих на АД (12(11;14)% та 12(10;14)% відповідно). Слід зазначити, що зв'язок між тяжкістю перебігу та показниками рівня активованих був найсильнішим у хворих з АДр ($r = 0,651, p < 0,05$).

Висновки

За результатами клініко-лабораторного обстеження хворих на АД із раннім та пізнім віковими дебютами дерматозу не вдалось виявити істотних відмінностей в відхиленнях вмісту периферичних лімфоцитарних популяцій на тлі розпалу загострення, за виключенням достовірно вищого числа активованих лімфоцитів, периферичних В-лімфоцитів та прямого зв'язку із тяжкістю хвороби у хворих із початком АД в ранньому дитячому віці. При обох анамнестичних варіантах перебігу АД спостерігались відмінності між показниками периферичних лімфоцитарних субпопуляцій та їх зв'язками із тяжкістю перебігу хвороби в залежності від рівня синтезу загального IgE, що робить рівень IgE більш значимим прогностичним чинником перебігу, ніж вікові особливості дебюту хвороби.

Список літератури

1. В.І.Степаненко. Дерматологія, венерологія. Підручник / під ред.– К.: КІМ, 2012. – 904 с.
2. В. В. Бережний, О. П. Білосоров [та ін.]. Діагностика та терапія атопічного дерматиту (*стандарти діагностики та терапії*). - К., 2002. - 30 с.
3. Мавров І.І. *Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / І.І.Мавров*. – К.: ТОВ "Доктор-Медіа", 2007. - 344 с.
4. С.В.Баргышева, Л.А.Хаертдинова, Р.Г.Халилова, Е.Е.Сабина. Микробиоциноз кожи у больных атопическим дерматитом и его коррекция // *Практическая медицина*. – 2013. – №1-4(73). – С.33-37.
5. Калюжна Л.Д., Ошивалова О.О., Бойчук А.М., Резнікова А.А. Погляд на лікування алергодерматозів. // *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. – 2011. – №4(43). – С.56-60.
6. М. О. Дудченко, Л. І. Дуденко, К. В. Васильєва [та ін.]. Розповсюдженість дерматозів в залежності від екологічного стану районів у Полтавській області // *Журнал дерматологии и косметологии им. Н. А. Торсуева*. – 2004. – №1-2(8). – С.122-123.
7. S.C.Dharmage, A.J.Lowe, M.C.Matheson (et al.). Atopic dermatitis and the atopic march revised // *Allergy*. – 2014. – Vol.69. – P.17-27.
8. Cruse JM., Lewis R.E. Illustrated dictionary of immunology. *Third edition*. CRC Press, 2009. – 801p
9. Graham-Brown R., Burns T. Lecture Notes on Dermatology. 8th edition / R. Graham-Brown, T. Burns. - *Blackwell Publishing*, 2002. – 201p.
10. Hunter J.A., Savin J.A., Dahl M.V. *Clinical dermatology. 3d edition* / J.A.Hunter, J.A. Savin, M.V.Dahl. - *Blackwell publishing*, 2002. – 365 p.
11. Leung D. New insights into atopic dermatitis // *J.Clin.Invest.* – 2004. – Vol.113, N4. – P.651-657.
12. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann.Nutr.Metab.* 2015. – Vol.66 (suppl.1). – P.8-16.
13. Schafer T., Vieluf D., Nienhaus A. Epidemiology of atopic eczema in the general population // *J.Allergy Clin.Imm.International*. – 1997. – Suple.4. – P. 13.
14. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis* // *Dermatology*. – 1993. – 186(1). – P. 23-31.

РЕЗЮМЕ**СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАРНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С РАЗНЫМИ СРОКАМИ НАЧАЛА БОЛЕЗНИ**

А.Д.Александрук

Цель работы. Исследования стало сравнение периферических лимфоцитарных популяций у взрослых больных атопическим дерматитом с разным возрастным дебютом болезни в зависимости от патогенетического варианта и тяжести течения.

Материалы и методы. Обследовано 123 больных атопическим дерматитом, из них 67 с дебютом болезни в раннем детстве, 56 – в подростковом и взрослом возрасте. Определены тяжесть, IgE-зависимость течения болезни и CD-фенотип периферических лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. На фоне обострения АД наблюдается повышение числа периферических лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD95 и HLA-DR. Не выявлено отличий динамики этих популяций и их связи с тяжестью течения АД в зависимости от возраста первых проявлений болезни. Установлено достоверно разные уровни дисбаланса периферических лимфоцитарных популяций в зависимости от уровня общего сывороточного IgE как при раннем, так и при позднем дебюте АД. При IgE-зависимом варианте течения исследуемые показатели существенно сильнее отличались от

нормальных значений. Уровень общего сывороточного IgE следует считать более значимым прогностическим фактором течения АД, чем возрастные особенности его дебюта.

Выводы. Выявленные особенности периферических лимфоцитарных популяций и субпопуляций и связь с уровнем общего сывороточного IgE свидетельствуют об отсутствии разницы в патогенетических механизмах АД с ранними и поздними сроками дебюта.

SUMMARY

STAGE OF PERIPHERAL LYMPHOCYTE POOLS IN ADULT ATOPIC DERMATITIS PATIENTS WITH DIFFERENT TERMS OF THE DISEASE ONSET

O.D.Aleksandruk

Introduction. Substantial increase of quantity of atopic dermatitis patients (AD) is accompanied with increased number of AD cases started in adults. Further investigation of AD pathogenesis in adults is necessary for improvement of differential diagnosis and management of such patients.

Objective. To compare peripheral lymphocyte pools in adult AD patients with different age of the disease onset depending on pathogenesis variant and the disease severity.

Materials and methods. 123 adult patients with atopic dermatitis including 67 with onset in early childhood and 56 with onset at puberty or adult were examined. Severity, IgE-dependence of the disease course and peripheral lymphocytes CD-phenotype were determined.

Results and discussion. High levels of peripheral lymphocytes pools with CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD95 та HLA-DR phenotypes in adult AD patients were observed at relapse. No substantial difference was found in levels of these lymphocytes pools and their relation to the disease severity depending on age when the disease produced first symptoms. Significantly different levels of peripheral lymphocytes misbalance was found related to total serum IgE levels both for early and late AD onset. IgE-dependent variant of AD course shows substantially more different from normal investigated values. Taking in account the results total serum IgE level is to be considered more significant prognostic value for AD course rather than age of the disease onset.

Conclusion. Observed peculiarities of peripheral lymphocyte pools and their relation to total serum IgE of patients evidences absence of significant difference in etiology of AD with early and late age of onset.

© М.О.Дашко, О.О.Сизон, О.А.Білінська

УДК 616–002.33:[616.8–008.615–02:(616–008.9+616.43)]–092

РОЛЬ ДЕЯКИХ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ЯК НАСЛІДКУ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ АКНЕ

М.О.Дашко, О.О.Сизон, О.А.Білінська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета роботи. Вивчити роль хронічного стресу і деяких метаболічних та нейроендокринних порушень в розвитку чи перебігу акне у жінок залежно від тривалості захворювання.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 134 жінок хворих на акне віком від 18 до 35 років. Усім пацієнтам було проведено лабораторні дослідження для визначення рів-