

Е. Ю. Корецкая

Иммунный статус у больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: иммунитет, клетка, фагоцит, иммуноглобулин, интерлейкин, угревая болезнь, малассезиоз, лимфоцит.

При изучении иммунного статуса у 120 больных угревой болезнью определили угнетение функции фагоцитов, снижение показателей НСТ-теста, депрессию Т-клеточного звена иммунитета, увеличение CD22+, снижение коэффициента CD4+/CD8+, увеличение иммуноглобулинов М и G, продукции интерлейкинов-10 и -12, главным образом, у пациентов с сопутствующим малассезиозом кожи, которые зависят от тяжести течения угревой болезни.

Иммунный статус у больных на вулгарную хворобу, що поєднана з малассезиозом шкіри

О. Ю. Корецкая

Під час вивчення імунного статусу у 120 хворих на вулгарну хворобу встановили пригнічення функції фагоцитів, зниження показників НСТ-тесту, депресію Т-клітинної ланки імунітету, збільшення CD22+, зниження коефіцієнта CD4+/CD8+, збільшення імуноглобулінів М і G, продукції інтерлейкінів-10 і -12, головним чином, у пацієнтів із супутнім малассезиозом шкіри, які залежать від тяжкості перебігу вулгарної хвороби.

Ключові слова: імунітет, клітина, фагоцит, імуноглобулін, інтерлейкін, вулгарна хвороба, малассезиоз, лімфоцит.

Патологія. – 2013. – №3 (29). – С. 90–93

Immune status of patients with acne and concomitant skin malasseziosis

E. Yu. Koretskaya

In the study of immune status of 120 patients with acne inhibition of the phagocytes' function, the decrease of NBT-test indicators, the depression of T-cell-mediated immunity, increased CD22+, decreased CD4+/CD8+ ratio, an increase of immunoglobulin M and G, production of interleukin-10 and -12 were found mainly in patients with concomitant skin malasseziosis and depend on the severity of acne.

Key words: immunity, cell, phagocyte, immunoglobulin, interleukin, acne, malasseziosis, lymphocyte.

Pathologia. 2013; №3 (29): 90–93

Угревую болезнь относят к одним из наиболее распространенных дерматозов в мире. Данное заболевание занимает первое место в структуре косметологической патологии и третье – по частоте обращений больных к дерматологам, при этом динамика заболеваемости пациентов угревой болезнью с каждым годом увеличивается [2,4].

По данным разных исследователей, ведущими факторами развития обычных угрей являются нарушение состава и продукции кожного сала, изменения гормонального и иммунного статуса организма, нарушение кератинизации фолликулярного канала, интенсивная колонизация протоков сальных желез патогенной микрофлорой, развитие воспалительной реакции в перифолликулярных участках, генетическая предрасположенность [3].

Несмотря на то, что существует большое количество исследований, посвященных изучению различных аспектов проблемы угревой болезни, множество ее сторон остаются не изученными [4,5]. Как известно, угревая болезнь развивается на фоне определенных сдвигов в иммунной системе, которые нередко связаны с патологией внутренних органов [1–3]. Для оценки состояния защитных сил организма, проведения рациональной курации больных, назначения адекватного дифференцированного лечения и диспансеризации исследовали им-

мунный статус больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи и без сопутствующего микоза [4–6].

Цель работы

Оценить состояние иммунного статуса у больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи.

Пациенты и методы исследования

Наблюдали 120 больных угревой болезнью, среди них – 55 (45,8%) мужчин и 65 (54,2%) женщин в возрасте 16–27 лет. Длительность заболевания составляла 3–8 лет (80,8%). Папуло-пустулезные угри диагностированы у 102 из 120 больных (85%), узловато-кистозные – у 18 (15%). Для контроля выбраны 14 здоровых мужчин и женщин.

Малассезиоз кожи (в виде разноцветного лишая, гнойного фолликулита, кератоза Дарье, педикуриза волосистой части головы) как сопутствующий фактор установлен у 100 больных угревой болезнью.

Исследовали лейкоцитарную формулу, функциональную активность фагоцитирующих клеток, фенотипировали лимфоциты. Общее и относительное количество лейкоцитов определяли унифицированным методом подсчета в счетной камере. Лейкоцитарную формулу изучали унифицированным методом морфологического исследования форменных элементов крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитарной формулы в

сухих, фиксированных и окрашенных мазках крови. Фенотипирование лимфоцитов проводили непосредственно в цельной крови непрямым иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD22, CD 16 фирмы «Клоноспектр» (Российская Федерация). У больных подсчитывали относительное количество CD3+ зрелых Т-лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов, CD8+ Т-цитотоксических клеток, CD22+ В-лимфоцитов, CD16+ натуральных киллеров. Кроме этого, рассчитывали соотношение CD4+/CD8+ – индекс, близкий к иммунорегуляторному индексу (ИРИ), который позволяет оценить влияние иммуноадгезивных свойств мембранрегулирующих субпопуляций Т-лимфоцитов на формирование иммунного ответа. Содержание иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови определяли методом прямой радиальной иммунодиффузии в геле с помощью моноспецифических диагностических сывороток (Российская Федерация).

В сыворотке крови анализировали концентрацию IL-10 и IL-12 методом количественного твердофазного иммуоферментного анализа с помощью стандартных наборов «Biosource International, Inc.hill-1 α kit» и «Inch. Vegf kit».

Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по степени захвата полиморфноядерных лимфоцитов (ПМЯЛ) фиксированных клеток пекарских дрожжей (0,05% суспензии в растворе Хенкса) с определением фагоцитарного индекса (ФИ) – процента клеток, вступивших в фагоцитоз, а также фагоцитарного числа (ФЧ) – среднего числа фагоцитированных клеток гриба в фагоците.

Бактерицидную активность фагоцитирующих клеток определяли с помощью НСТ-теста, результаты оценивали по количеству НСТ-положительных клеток (фагоцитов, содержащих гранулы диформаза) в окрашенных метиленовым зеленым препаратах.

Количественные результаты обрабатывали статистическими методами анализа с использованием пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5).

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что количество нейтрофилов у больных угревой болезнью с малассезиозом статистически достоверно не отличалось от показателей у здоровых людей (табл. 1).

Таблица 1

Активность фагоцитов у исследуемых больных

Показатели	Больные угревой болезнью с малассезиозом кожи (n=100)	Больные угревой болезнью без микоза (n=20)	Группа контроля (n=14)
ФИ, %	36,8±3,82 ^{xx}	83,4±4,15	85,9±1,38
ФЧ	3,38±0,58 ^{xx}	7,92±0,58	8,12±0,72
Нейтрофилы	5,32±0,32	4,92±0,38	4,71±0,29
НСТ-тест, %	15,2±1,98 ^{xx}	27,8±2,38	20,9±1,78

Примечание: ^{xx} – p<0,01 при сравнении с группой контроля.

ФИ (фагоцитарный индекс, или число фагоцитирующих нейтрофилов) имел выраженную тенденцию (p<0,01) к уменьшению, главным образом, у пациентов с угревой болезнью и сопутствующим малассезиозом, в отличие от больных без микоза. Одновременно со снижением ФИ у больных угревой болезнью основной исследуемой группы (с наличием сопутствующего малассезиоза) отмечено статистически значимое уменьшение ФЧ (среднее число фагоцитированных грибковых клеток), в отличие от больных угревой болезнью без микоза (группа сравнения). Отметим также статистически достоверное (p<0,01) снижение показателей НСТ-теста. В противоположность этому, у больных группы сравнения угревой болезнью без малассезиоза наблюдали достоверное (p<0,05) увеличение НСТ-теста.

Наиболее показательные нарушения обнаружены у пациентов с более тяжелым течением угревой болезни (IV стадия). У больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи, отмечаются выраженные, с достаточно высокой степенью достоверности (p<0,05 и p<0,01), изменения количественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 2

Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных угревой болезнью

Показатели		Контрольная группа (n=14)	Больные угревой болезнью с сопутствующим малассезиозом (основная группа) (n=100)	Больные угревой болезнью без малассезиоза (группа сравнения) (n=20)
Лейкоциты крови	10 ⁹ /л	6,62±0,42	5,14±0,9 ^{xx}	5,18±0,14
Лимфоциты Крови	10 ⁹ /л	1,72±0,24	1,11±0,2 ^{xx}	1,51±0,21 ^x
	%	29,9±1,46	22,1±2,8 ^{xx}	30,7±1,68
CD3+	10 ⁹ /л	1,06±0,01	0,75±0,06 ^{xx}	1,06±0,1
	%	62,6±0,28	60,2±4,08 ^{xx}	67,6±5,03 ^x
CD4+	10 ⁹ /л	0,62±0,04	0,36±0,04 ^{xx}	0,62±0,07
	%	36,1±2,84	25,4±4,8	38,2±1,14
CD8+	10 ⁹ /л	0,41±0,02	0,24±0,02 ^{xx}	0,42±0,04
	%	25,8±1,74	23,4±5,1	25,2±3,31
CD16+	10 ⁹ /л	0,22±0,03	0,39±0,01 ^x	0,37±0,01 ^x
	%	16,82±1,73	21,2±1,64	24,2±1,22
CD22+	10 ⁹ /л	0,27±0,01	0,38±0,01 ^{xx}	0,26±0,02
	%	16,1±1,08	18,9±0,8	16,2±1,04
CD4+/CD8+		15±0,07	1,14±0,01 ^x	1,5±0,01

Примечание: ^{xx} – p<0,01; ^x – p<0,05 при сравнении с группой контроля.

У больных угревой болезнью с сопутствующим малассезиозом, в отличие от больных без микоза, отмечено статистически достоверное снижение числа лейкоцитов ($p < 0,05$). Наблюдали снижение как абсолютного, так и относительного числа лимфоцитов, более выраженное у пациентов с угревой болезнью, осложненной малассезиозом. Абсолютное и относительное число CD3+ (зрелые Т-лимфоциты) было снижено статистически значимо ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) в основной группе больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом кожи.

Как видно из *таблицы 2*, абсолютное и относительное число CD4+ (Т-хелперов) было также снижено у больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом. Абсолютное и относительное количество CD8+ (Т-цитотоксических супрессоров клеток) у больных основной исследуемой группы было уменьшено, а у пациентов с угревой болезнью без малассезиоза оно было на уровне показателей здоровых лиц. Наиболее выраженное снижение CD8+ отмечено у пациентов основной группы. Коэффициент CD4+/CD8+ у больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом был значительно снижен ($p < 0,01$). В группе сравнения у больных угревой болезнью без микоза этот показатель не отличался от такого у здоровых лиц. Это свидетельствует о существенных сдвигах иммунорегуляторного индекса, обусловленного влиянием малассезиоза, и, как следствие, развитию иммунопатологических изменений, что, возможно, является следствием вторичного иммунодефицитного состояния в результате влияния хронической грибковой инфекции.

Проведенное исследование показало, что у больных основной группы и группе сравнения отмечена тенденция к повышению CD16+ натуральных киллеров в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Абсолютное и относительное число CD22+ (В-лимфоциты) было статистически значимо ($p < 0,01$) увеличено только у больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом.

Такие изменения количественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных угревой болезнью с сопутствующим малассезиозом расцениваем как проявление иммунорегуляторных нарушений с наличием признаков иммунодефицита, увеличения числа CD22+ и снижения коэффициента CD4+/CD8+.

Необходимо отметить, что отмеченные нарушения в иммунном статусе зависели от стадии угревой болезни: они были минимальными у больных со второй стадией, более выражены – с третьей, достигали максимума у пациентов с четвертой стадией.

Отмечено существенное усиление продукции Ig G в обеих группах больных ($p < 0,05$), более выраженное у пациентов угревой болезнью с сопутствующим малассезиозом (*табл. 3*), что согласуется с данными специализированной литературы об увеличении этого иммуноглобулина при острых и хронических бактериальных и грибковых инфекциях. Он составляет основную часть иммуноглобулинов (до 80%), являясь

важнейшим фактором гуморального иммунитета, осуществляя защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей, опсолизующей и бактерицидной активности.

Таблица 3

Показатели уровня иммуноглобулинов в крови у исследованных больных

Показатели	Группа контроля (n=14)	Больные угревой болезнью с сопутствующим малассезиозом (основная группа) (n=100)	Больные угревой болезнью без малассезиоза (группа сравнения) (n=20)
Ig G (г/л)	12,2±1,1	17,1±1,2 [*]	15,6±0,9 [*]
Ig A (г/л)	2,7±0,3	2,9±0,3	2,3±0,7
Ig M (г/л)	1,5±0,1	2,4±1,1 [*]	1,4±0,2

Примечание: ^{*} – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Статистически достоверные изменения уровня Ig A не отмечены. Концентрация иммуноглобулина М была достоверна ($p < 0,05$) увеличена у больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом. Антитела, связанные с иммуноглобулином М, появляются на первом этапе иммунного ответа и играют важную роль при бактериемии. Увеличение Ig М у больных основной группы с микотическим осложнением соответствует данным специализированной литературы.

По мнению многих авторов, оценка цитокинового статуса – важнейшее дополнение к пониманию патогенеза заболевания, позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе течения. Индуцирующую роль цитокинов в развитии воспаления сально-волосяного фолликула отмечали многие авторы. Установлено, что *P. acnes* способствует выделению из эпителия протоков сальной железы противовоспалительных цитокинов, включая IL-10 и IL-12.

Также показано, что *P. acnes* продуцирует ферменты, активирует комплемент, хемотаксин нейтрофилов и выработку цитокинов IL-2 и IL-6. Отмечено, что клиническое обострение на коже сочеталось с ростом условно патогенных микроорганизмов в патологических очагах и изменениями иммунограмм, характеризующих вялотекущий воспалительный процесс. *P. acnes* вызывает также активацию IL-12.

Известно, что IL-10 и IL-12 являются одними из самых важных регуляторных цитокинов, во многом определяющих направленность иммунного ответа [7]. Под их влиянием подавляется клеточный ответ, снижается функция моноцитов – макрофагов, в том числе подавляется продукция ими противовоспалительных цитокинов. IL-10 продуцируется, главным образом, Т-хелперами 2 типа, он подавляет функцию Т-хелперов 1 типа, ЕК-клеток и моноцитов, снижая продукцию γ -интерферона, ОНФ, IL-1, IL-8, а также усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и тканевых базофилов. IL-12 продуцируются В-лимфоцитами, моноцитами – макрофагами. Он способствует дифференцировке «наи-

вных» Т-хелперов (Т_h) в Т-хелперы 1 типа, усиливает генерацию ЕК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышает продукцию γ -интерферона Т-лимфоцитами и ЕК-клетками, а также усиливает активность ЕК- и К-клеток.

Исследование цитокинового статуса при угревой болезни показало, что уровень ИЛ-10 был повышен у 40% больных, ИЛ-12 – у 32% больных по сравнению с группой здоровых лиц. У 27% пациентов были повышены уровни обоих цитокинов (табл. 4).

Таблица 4

Сывороточные уровни цитокинов ИЛ-10и ИЛ-12 у исследованных больных

Показатели (п²/мл)	Здоровые люди (n=14)	Больные угревой болезнью без малассезиоза (n=20)	Больные угревой болезнью с сопутствующим малассезиозом (основная группа) (n=100)
Интерлейкин 10 (ИЛ-10)	5,12±0,3	25,6±5,6 ^x	40,2±6,2 ^x
Интерлейкин 12 (ИЛ-12)	28,32±6,58	86,8±8,4 ^x	12,4±14,2

Примечание: ^x – различия между исследуемыми группами достоверны (p<0,05).

Сывороточное содержание ИЛ-10 у пациентов с угревой болезнью, осложненной малассезиозом, достоверно превышало нормальные значения более чем в 8 раз (p<0,05).

Выводы

1) У больных угревой болезнью обнаружены нарушения иммунного статуса, характеризующиеся угнетением функции фагоцитов, наиболее выраженные у пациентов с сопутствующим малассезиозом.

2) У больных угревой болезнью, осложненной малас-

сезиозом, определены проявления иммунорегуляторных нарушений с наличием признаков иммунодефицита, о чем свидетельствовали увеличение числа CD22+ и снижение коэффициента CD4+/CD8+. Депрессия Т-клеточного звена иммунитета характеризовалась диссоциацией уровня CD3+ и CD22+, CD4+, CD8+ и особенно CD16+.

3) Увеличение уровня иммуноглобулина G обнаружено в обеих группах исследованных больных, а уровня Ig M – у больных угревой болезнью, осложненной малассезиозом (при нормальных показателях Ig A), что свидетельствовало о неблагоприятном влиянии сопутствующей малассезиозной инфекции на течение угревой болезни.

Список литературы

1. Караумов А.В. Клиническая иммунология в дерматологии и косметологии / А.В. Караумов, А.Д. Юцковский. – Владивосток: Медицина ДВ, 2013. – С. 202.
2. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адаскевич. – М.: Медкнига; Н. Новгород: НГМА, 2005. – С. 160.
3. Кубанова А.А. Современные особенности патогенеза и терапии акне / А.А. Кубанова, В.А. Самсонов, О.В. Забненкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 1. – С. 9–15.
4. Суворова К.Н. Юношеские угри – клиника, патогенез, лечение / К.Н. Суворова, Н.В. Котова // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 3. – С. 67–72.
5. Волошина Н.О. Особливості клініки та перебігу вульгарних вугрів на тлі супутньої гелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації / Н.О. Волошина, О.І. Денисенко, В.Я. Васюк // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 16–21.
6. Кочан Б.Г. Современные и наиболее безопасные подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему / Б.Г. Кочан, Е.А. Верба // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2011. – № 2(41). – С. 82–86.
7. Наход Е.В. Особенности местного иммунитета и цитокинового статуса у мужчин с угревой болезнью: автореферат дис. ... к.м.н.: 14.00.36 / Е.В. Наход. – Владивосток, 2009. – 22 с.

Сведения об авторе:

Корецкая Е.Ю., ассистент каф. дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: koretskaya@bk.ru.

Надійшла в редакцію 21.11.2013 р.