

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>

Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом

Патрушев А. В.^{*}, Самцов А. В., Никитин В. Ю., Сухарев А. В., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухина И. А.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Цель исследования: изучить влияние очагов хронической инфекции (ОХИ) на иммунный статус больных псориазом.

Материалы и методы. Обследованы 30 больных псориазом в возрасте от 19 до 61 года (у 21 человека диагностирован бляшечный псориаз, у 9 — каплевидный псориаз), которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли больные с выявленными очагами хронической инфекции (18 человек), во вторую — без наличия очагов хронической инфекции (12 человек). Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц, поступивших в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, а также выполнена иммунограмма. Определение субпопуляций лимфоцитов проводилось на проточном цитометре Cytomics FC500 фирмы Beckman Coulter с использованием различных комбинаций прямых моноклональных антител и изотопических контролей. Сравнение групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Показано отсутствие выраженных количественных изменений со стороны основных и малых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в обеих группах больных псориазом. В то же время группа больных псориазом, имеющих ОХИ, отличалась повышением относительного количества Т-лимфоцитов ($p = 0,034$) и Т-хелперов ($p = 0,012$), относительного и абсолютного количества активированных CD3⁺HLA-DR⁺-клеток ($p = 0,028$ и $0,036$ соответственно), а также уменьшением регуляторных Т-хелперных клеток ($p = 0,031$). Субпопуляция тропных к коже CLA⁺CD3⁺-лимфоцитов в сравнении с контролем была повышена как в первой ($p = 0,016$), так и во второй ($p = 0,044$) группах. Также больные псориазом отличались от практически здоровых лиц повышением количества Т-клеток памяти ($p = 0,049$ для 1-й группы, $p = 0,003$ для 2-й группы).

Заключение. Существующие очаги хронической инфекции у больных псориазом приводят к дисбалансу в содержании отдельных субпопуляций лимфоцитов: повышению относительного количества CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺ клеток, а также уменьшению регуляторных Т-хелперных клеток. Данные изменения могут приводить к длительному течению заболевания и сокращению периодов ремиссии.

Ключевые слова: псориаз, хронический тонзиллит, хронический периодонтит, очаги хронической инфекции, иммунологическое обследование, иммунограмма

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Патрушев А. В., Самцов А. В., Никитин В. Ю., Сухарев А. В., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухина И. А. Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):16–24. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>

Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients

Alexander V. Patrushev*, Alexey V. Samtsov, Vladimir Yu. Nikitin, Alexey V. Sukharev, Andrey M. Ivanov, Oksana P. Gumilevskaya, Irina A. Sukhina

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Objective: to study the influence of focal infection on the immune status of patients with psoriasis.

Materials and methods. 30 patients with psoriasis aged 19 to 61 years (21 people — plaque psoriasis, 9 people — psoriasis guttata) were examined, which were divided into 2 groups. The first group — with the diagnosed of focal infection (18 people), the second group — without the presence of focal infection (12 people). The control group consisted of 15 healthy individuals admitted to the clinic for the removal of benign skin tumors.

All patients underwent a comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination, as well as an immunogram. Determination of lymphocyte subpopulations was carried out on a flow cytometer "Cytomics FC500" by Beckman Coulter using various combinations of direct monoclonal antibodies and isotopic controls. The groups were compared using nonparametric Mann — Whitney test, the differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The absence of significant quantitative changes in the main and small subpopulations of T- and B-lymphocytes in both groups of patients with psoriasis was shown. At the same time, the group of patients with psoriasis and focal infection, was characterized by an increase in the relative number of T-lymphocytes ($p = 0.034$) and T-helpers ($p = 0.012$), the relative and absolute number of activated CD3⁺HLA-DR⁺ cells ($p = 0.028$ and 0.036 , respectively), as well as a decrease in regulatory T-helper ($p = 0.031$). Subpopulation of CLA⁺CD3⁺-lymphocytes tropic to the skin in comparison with control was increased both in the first ($p = 0.016$) and second ($p = 0.044$) groups. Also, patients with psoriasis differed from healthy individuals by increasing the number of memory T-cells ($p = 0.049$ for group 1, $p = 0.003$ for group 2).

Conclusion. Existing focal infection in psoriasis patients lead to an imbalance in the content of individual lymphocyte subpopulations: an increase in the relative number of CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺HLA-DR⁺ cells, as well as a decrease in regulatory T-helper. These changes can lead to a long course of the disease and a reduction in remission periods.

Keywords: psoriasis, chronic tonsillitis, apical periodontitis, focal infection, immunological examination, immunogram

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Patrushev A. V., Samtsov A. V., Nikitin V. Yu., Sukharev A. V., Ivanov A. M., Gumilevskaya O. P., Sukhina I. A. Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(3):16–24. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>

■ Представления о роли очагов хронической инфекции (ОХИ) в развитии патологических процессов в организме, возникшие в начале XX века, в настоящее время претерпели существенные изменения. Первоначальный постулат свидетельствовал о том, что системные заболевания могут быть вызваны микроорганизмами или их токсинами, которые распространяются из ОХИ гематогенным путем. Однако, как выяснилось со временем, бактериемия отмечается лишь в единичных случаях, а на первый план при поражении органов-мишеней выходят аутоиммунные и аллергические механизмы [1].

Аутоиммунные механизмы связаны с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам в результате молекулярной мимикрии, поликлональной активации аутореактивных Т-клеток суперантигенами или выделением провоспалительных цитокинов в кровь из ОХИ. В основе аллергических механизмов лежит сенсибилизация к микробным или измененным тканевым антигенам в местах хронического воспаления, а также образование и отложение иммунных комплексов в различных органах, в том числе и коже [2–7].

Фокальная инфекция чаще всего возникает в зубочелюстной системе (хронический периодонтит и пародонтит), лор-органах (тонзиллит, синусит, аденоидит), желчном пузыре (желчнокаменная болезнь, холецистит) и мочеполовом тракте (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, простатит, сальпингоофорит). Особенностью данных состояний является длительное течение воспалительного процесса, поддерживаемого патогенными микроорганизмами, без клинических проявлений или с минимальной симптоматикой [8].

Кожа является важнейшим периферическим органом иммунной системы, в котором могут реализовываться практически все иммунопатологические реакции (аутоиммунные, анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, гиперчувствительности замедленного типа). При этом ОХИ традиционно рассматриваются как возможные факторы развития и прогрессирования целого ряда дерматозов, однако конкретные звенья патогенеза до сих пор остаются неизвестными.

В дерматологии серьезную проблему представляет такой хронический воспалительный дерматоз, как псориаз, распространенность которого в европейской популяции составляет 2,5 %, в негроидной (афроамериканцы) — 1,3 % [9]. Торпидное течение заболевания с частыми обострениями приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. В исследовании с применением неспецифического опросника для оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36) было выяснено, что у больных псориазом значения по шкалам физическое и умственное функционирование оказались сопоставимыми с показателями у больных онкологическими заболеваниями, артритом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью, диабетом и депрессией [10].

Псориаз характеризуется наличием на коже папул и бляшек, покрытых серебристыми легко отделяемыми чешуйками, а в ряде случаев амикробных пустул или генерализованного поражения всего кожного покрова в виде эритемы и эксфолиативного шелушения (эритродермией). В процесс дополнительно могут вовлекаться периферические суставы, позвоночник

и энтезисы. В связи с этим выделяют основные клинические формы псориаза: бляшечный, каплевидный, пустулезный, эритродермический и псориатический артрит. Заболевание протекает с периодами обострений и ремиссий. Основными факторами, запускающими псориаз, являются: повреждения кожи (например, царапины, ссадины, потертости), стрептококковые инфекции, лекарственные препараты, стресс и курение [12, 13]. Сообщалось о высокой распространенности ожирения у больных псориазом [14].

С современной точки зрения псориаз рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое развивается у лиц с наследственной предрасположенностью в результате длительной стимуляции Т-лимфоцитов антигенами эпидермального происхождения. Как выяснилось, ключевыми триггерными клетками являются кератиноциты. Именно они в случае повреждения (травма, инфекции, лекарства, ультрафиолет) «поставляют» аутоантигены и активируют антигенпрезентирующие клетки за счет секреции большого набора факторов врожденного иммунитета (цитокины, хемокины, антимикробные пептиды) [15, 16].

Недавно было установлено, что три аутоантигена, идентифицированных в кератиноцитах, участвуют в патогенезе псориаза. Среди них — кателицидин LL37, распознаваемый циркулирующими CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками с фенотипом (CLA⁺CCR6⁺CCR10⁺IFN- γ ^{high}IL-17^{high}), нелипидные антигены, продуцируемые фосфолипазой тучных клеток и узнаваемые CD1a⁺Т-лимфоцитами, а также дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина-5 (ADAMTS-5, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs). ADAMTS-5 является белком, предположительно модулирующим функции микрофибрилл в клетке, и находится в эпидермальных кератиноцитах и меланоцитах. Интересно, что пептиды белка ADAMTS-5 представляются на поверхности клетки вместе с HLA-C*06:02 только на меланоцитах, поэтому премированные CD8⁺Т-клетки при реализации иммунного ответа взаимодействуют в эпидермисе именно с этим типом клеток. Таким образом, меланоциты являются вероятными мишенями нецитотоксического CD8⁺Т-клеточного аутоиммунного ответа при псориазе [17–23].

Влияние очаговых инфекций на развитие и течение псориаза было отмечено в нескольких исследованиях [24, 25]. Имеются публикации о случаях ремиссии заболевания после тонзиллэктомии [26, 27]. Предполагаемый механизм реализации патологического влияния заключается в выработке аутореактивных Т-клеток против белков кожи, имеющих структурную гомологию со стрептококковыми антигенами, а также выделении бактериальных суперантигенов и секреции провоспалительных цитокинов [28, 29]. В любом случае ОХИ должны приводить к дисрегуляции в работе иммунной системы, что может проявляться изменениями в соотношении отдельных субпопуляций лимфоцитов. Проверке данной гипотезы и была посвящена наша работа.

Цель исследования: изучить влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом.

Исследование выполнено в рамках заказной научно-исследовательской работы, утвержденной начальником Главного военно-медицинского управления (шифр «Фокус»). Основной клинической базой явилась

кафедра кожных и венерических болезней, привлекались также кафедры челюстно-лицевой хирургии, оториноларингологии, клинической и лабораторной диагностики. Анализы крови проводились в иммунологической лаборатории центра клинической лабораторной диагностики. На проведение работы получено разрешение независимого Этического комитета Военно-медицинской академии, протокол № 187 от 21.03.2017.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных псориазом в возрасте от 19 до 61 года, а также 15 практически здоровых лиц, поступивших в клинику для удаления доброкачественных новообразований кожи. Все пациенты участвовали на добровольной основе, подписав информированный листок пациента с формой информированного согласия. Критерии включения: установленный диагноз псориаза, возраст от 18 до 65 лет. Критерии невключения: получение пациентами системной иммуносупрессивной терапии, наличие сопутствующих острых заболеваний или хронических заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, наличие онкологических заболеваний на момент обследования или в анамнезе, наличие любых других заболеваний, в развитии которых ведущее значение имеют иммунные нарушения.

По результатам обследования больные псориазом были разделены на две группы: 1-я группа — без очагов хронической инфекции (12 человек, 8 мужчин и 4 женщины); 2-я группа — имеющие очаги хронической инфекции (18 человек, 10 мужчин и 8 женщин).

Всем пациентам выполнялось стандартное физикальное обследование (сбор анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация) с оценкой тяжести течения хронического кожного заболевания по индексу PASI (для опытной группы).

Лабораторные методы исследования включали общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, креатинин, мочевина, мочевая кислота, амилаза, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, сиаловые кислоты, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор), иммунологический анализ крови (спектр иммуноглобулинов, циркулирующие иммунные комплексы, субпопуляции лимфоцитов) (табл. 1 и 2). Из инструментальных методов обследования выполнялась рентгенография органов грудной по-

лости и придаточных пазух носа, ортопантограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, фиброгастроуденоскопия.

Все лабораторные и инструментальные исследования выполнялись на штатном оборудовании по стандартным методикам. Определение субпопуляций лимфоцитов проводилось на проточном цитометре Cytomics FC500 фирмы Beckman Coulter с использованием различных комбинаций прямых моноклональных антител и изотопических контролей. Пациенты консультировались лор-врачом и стоматологом, а также терапевтом, урологом, гинекологом, неврологом, ревматологом — по показаниям.

Статистический анализ. Результаты всех исследований заносились в электронную базу данных Microsoft Access, затем проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Учитывая тот факт, что распределение большинства изучаемых признаков отличалось от нормального, сравнение групп проводили с применением непараметрического критерия Манна — Уитни. Вывод о значимом различии между группами делали при значении уровня статистической значимости (p) менее 0,05. При работе с данными использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования

По клиническим формам пациенты распределились следующим образом: бляшечный псориаз — 70,0 % (21 человек), каплевидный псориаз — 30,0 % (9 человек), псориагический артрит диагностирован у 1 пациента с бляшечным псориазом (3,3 %).

Из анамнеза заболевания установлено, что развитие дерматоза после перенесенной ангины или обострений хронического тонзиллита отмечалось у 77,8 % больных каплевидным псориазом и у 28,6 % бляшечным псориазом. По степени тяжести заболевания на основании индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) распределение больных было следующим: тяжелое течение (индекс PASI > 20) у 4 человек, средней тяжести (индекс PASI от 10 до 20) у 17 и легкое течение (индекс PASI < 10) у 9 пациентов.

Таблица 1. Характеристика основных субпопуляций лимфоцитов
Table 1. Characteristics of the main lymphocyte subpopulation

CD-маркеры	Название	Физиологическое значение
CD3 ⁺ CD19 ⁻	T-лимфоциты	Основные клетки, отвечающие за клеточный иммунитет
CD3 ⁺ CD4 ⁺	T-хелперы/индукторы	Определяют силу и направление иммунной реакции в кооперации с антиген-презентирующими клетками
CD3 ⁺ CD8 ⁺	T-цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ)	Выполняют эффекторные функции адаптивного клеточного иммунитета (уничтожают опухолевые и зараженные вирусом клетки, участвуют в аутоиммунных реакциях и отторжении трансплантата)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	T-лимфоциты, экспрессирующие маркеры НК-клеток (Т-НК-клетки)	Эти клетки имеют свойства, как T-лимфоцитов, так и натуральных киллеров. Дополнительный маркер при острых и хронических заболеваниях
CD3 ⁻ CD56 ⁺	Истинные натуральные киллеры (НК-клетки)	Выполняют эффекторные функции врожденного клеточного иммунитета (уничтожают опухолевые и зараженные вирусом клетки)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	Иммунорегуляторный индекс	Соотношение T-хелперов и ЦТЛ отражает эффективность клеточного иммунного ответа
CD19 ⁺ CD3 ⁻	B-лимфоциты	Основные клетки, отвечающие за гуморальный иммунитет

Таблица 2. Характеристика малых (узконаправленных) субпопуляций лимфоцитов
Table 2. Characteristics of small (narrow-targeted) lymphocyte subpopulation

CD-маркеры	Название	Физиологическое значение
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	Активированные Т-лимфоциты	HLA-DR ⁺ — маркер поздней и длительной активации, показатель гиперреактивности иммунитета. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа. Увеличение экспрессии на Т-лимфоцитах может быть при многих заболеваниях, связанных с хроническим воспалением
CD3 ⁻ HLA-DR ⁺	Активированные NK-клетки	Увеличение экспрессии HLA-DR ⁺ на NK-клетках может наблюдаться при аутоиммунных и онкологических заболеваниях
CD19 ⁺ CD5 ⁺	B1-клетки	Локализуются преимущественно в серозных полостях. Продуцируют полиреактивные IgM антитела, которые реагируют с бактериальными липо- и полисахаридами, а также аутоантигенами
CD19 ⁺ CD5 ⁻	B2-клетки	Основная субпопуляция В-клеток (составляют около 90 % всех В-лимфоцитов периферической крови), заселяют В-зоны вторичных лимфоидных органов, продуцируют IgM, IgG, IgA, IgE антитела
CD3 ⁺ CD25 ⁺	Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие α-цепь рецептора ИЛ-2	Стимулированные антигеном пролиферирующие Т-клетки
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg}	Регуляторные Т-клетки	Подавляют избыточную активность иммунного ответа
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺	Т-хелперы активированные	Клетки, прошедшие антигензависимую дифференцировку, функционально активные
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁻	Т-хелперы наивные	Клетки, не прошедшие антигензависимую дифференцировку
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁻	Т-клетки памяти	Клетки прошедшие антигензависимую дифференцировку, функционально не активные
CLA ⁺ CD3 ⁺ , CLA ⁺ CD4 ⁺ , CLA ⁺ CD8 ⁺	Субпопуляции Т-лимфоцитов, экспрессирующие молекулу кожного лимфоцитарного антигена	Являются частью автономной иммунной системы кожи. Рециркулируют между кровью, лимфоузлами и кожей. Функциональные особенности в настоящее время изучены недостаточно

Результаты инструментального обследования и консультации соответствующих специалистов выявили следующие очаги хронической инфекции у пациентов: хронический тонзиллит (ХТ) у 40,0 % (12 человек), при этом из них 7 человек — это больные каплевидным псориазом; хронический гранулематозный периодонтит (ХГП) у 20,0 % (6 человек), из них у 4 человек диагностировано поражение нескольких зубов (от 2 до 5), у 4 человек одного зуба; хронический калькулезный холецистит у 3,3 % (1 человека), хронический синусит у 3,3 % (1 человек). В 6,7 % случаев отмечалось сочетание нескольких очагов хронической инфекции у одного пациента (в 2 случаях сочетался ХТ и ХГП).

Со стороны других органов и систем часто диагностировались заболевания желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастродуоденита, гастроэзофагальной рефлюксной болезни (у 36,7 % больных), заболевания лор-органов в виде искривления носовой перегородки и кист придаточных пазух носа (у 13,3 % больных), а также болезни сердечно-сосудистой системы в виде ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (у 10,0 % больных). Заболевания опорно-двигательной системы в виде остеохондроза позвоночника и плоскостопия выявлены у 6,7 % больных, заболевания эндокринной системы в виде эутиреоидного зоба, сахарного диабета 2-го типа и ожирения — у 16,6 % больных.

Результаты биохимического анализа крови показали, что у большинства пациентов (86,7 %) все показатели укладывались в референсный диапазон и значимо не отличались от группы практически здоровых лиц ($p > 0,05$). При этом необходимо отметить важность проведения теста на определение антител против β-гемолитического стрептококка групп А, С и G, образующих стрептолизин.

Так, титр антистрептолизина-О оказался повышенным у 91,7 % (11/12) больных псориазом с диагностированным ХТ (медиана — 286,5 МЕ/мл), у 25 % (3/12) больных псориазом без ОХИ (медиана — 149,5 МЕ/мл) и у 6,7 % (1/15) в группе контроля (медиана — 79,0 МЕ/мл).

Результаты иммунологического обследования

В работе были проанализированы основные иммунологические показатели, характеризующие состояние клеточного и гуморального иммунитета (табл. 3, 4) больных псориазом (1-я и 2-я группы), а также практически здоровых лиц (3-я группа). Перед проведением статистического анализа обследованные группы сопоставили по возрасту и тяжести течения заболевания (индекс PASI), используя ранговый анализ вариаций Краскела — Уоллиса. Медиана и интерквартильный размах возрастных показателей составили: в 1-й группе — 25,0 (22,0; 29,0), во 2-й группе — 21,5 (20,0; 31,3), в 3-й группе — 29,5 (21,0; 40,8); индекса PASI: в 1-й группе — 14,1 (10,2; 17,1), во 2-й группе — 13,0 (8,9; 15,4). Различий при сравнении всех несвязанных групп получено не было ($p > 0,05$), а значит, данные получены из одной генеральной совокупности.

Как видно из представленных результатов, центральные диапазоны значений в выборках, характеризующие количество лейкоцитов и лимфоцитов, не выходили за пределы нормальных значений. При этом все индивидуальные показатели по лейкоцитам находились в пределах референсных значений, в то время как относительное и абсолютное количество лимфоцитов было увеличено в единичных случаях во всех трех группах (1-я группа — 2 человека, 2-я группа — 3 человека, 3-я группа — 2 человека). Значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 3. Базовые иммунологические показатели в группах больных псориазом с учетом наличия ОХИ, Ме (25%; 75%)
 Table 3. Baseline immunological indicators across the groups of patients with psoriasis, taking into account the presence of chronic infection focus, Me (25%; 75%)

Показатель, единицы измерения	Группа 1 (псориаз) (n = 12)	Группа 2 (псориаз + ОХИ) (n = 18)	Группа 3 (практически здоровые) (n = 15)	Значение p при сравнении групп 1 и 2	Значение p при сравнении групп 1 и 3	Значение p при сравнении групп 2 и 3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 (5,7; 6,8)	6,5 (6,1; 7,9)	6,3 (6,1; 7,0)	0,46	0,81	0,55
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 (1,7; 2,2)	2,1 (1,7; 2,5)	2,1 (1,8; 2,3)	0,51	0,61	0,73
Лимфоциты, %	30,0 (29,5; 38,5)	33,0 (28,0; 37,0)	31,0 (29,0; 30,0)	0,75	0,76	0,58
CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	71,0 (65,6; 75,0)	76,0 (73,0; 80,5)	70,7 (66,8; 77,4)	0,034	0,76	0,06
CD3 ⁺ CD19 ⁻ , $\times 10^9/\text{л}$	1,45 (1,21; 1,81)	1,64 (1,3; 1,91)	1,57 (1,36; 1,73)	0,64	0,59	0,83
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	39,2 (33,9; 43,1)	47,0 (43,3; 51,3)	40,4 (37,9; 43,4)	0,012	0,55	0,009
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,77 (0,62; 0,90)	1,03 (0,75; 1,2)	0,83 (0,74; 1,10)	0,054	0,41	0,207
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2 (20,4; 33,7)	25,0 (21,1; 29,6)	25,7 (20,9; 28,6)	0,73	0,41	0,89
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,62 (0,43; 0,69)	0,54 (0,42; 0,67)	0,51 (0,39; 0,60)	0,82	0,55	0,59
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,1 (1,8; 4,6)	2,4 (1,1; 5,7)	3,1 (1,5; 7,0)	0,87	0,98	0,67
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,05 (0,03; 0,10)	0,05 (0,03; 0,11)	0,06 (0,04; 0,12)	0,87	0,66	0,60
CD3 ⁻ CD56 ⁺ , %	14,8 (9,9; 20,6)	12,1 (9,8; 16,9)	12,0 (10,3; 17,4)	0,48	0,66	0,51
CD3 ⁻ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,29 (0,17; 0,39)	0,24 (0,20; 0,33)	0,26 (0,21; 0,32)	0,78	0,054	0,77
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,54 (1,05; 1,84)	1,81 (1,6; 2,54)	1,6 (1,4; 1,9)	0,13	0,57	0,19
CD19 ⁻ CD3 ⁻ , %	10,2 (8,5; 15,9)	8,3 (7,0; 11,1)	10,8 (10,0; 13,2)	0,106	0,62	0,055
CD19 ⁻ CD3 ⁻ , $\times 10^9/\text{л}$	0,26 (0,20; 0,28)	0,19 (0,13; 0,25)	0,25 (0,19; 0,27)	0,12	0,83	0,15
IgA, г/л	2,50 (1,08; 3,51)	2,01 (1,73; 2,3)	2,1 (1,8; 3,2)	0,46	0,37	0,92
IgM, г/л	0,98 (0,66; 1,24)	0,94 (0,92; 1,25)	1,3 (0,9; 1,8)	0,97	0,19	0,11
IgG, г/л	14,9 (11,0; 15,2)	11,4 (10,9; 15,2)	11,8 (10,3; 14,2)	0,26	0,31	0,82
ЦИК, отн. ед.	19,5 (5,0; 41,0)	27,0 (12,0; 34,0)	22,0 (11,0; 44,0)	0,16	0,47	0,78

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между исследованными группами.
 Note: statistically significant differences between the studied groups are marked in bold.

Отмечалось значимое повышение относительно количества Т-лимфоцитов в периферической крови больных псориазом, имеющих ОХИ (2 группа). Данный показатель оказался повышенным у 27,8 % пациентов против 8,3 % в группе больных псориазом без ОХИ и 6,7 % в группе контроля. По всей видимости, увеличение пула Т-лимфоцитов происходило за счет Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺), так как их количество в процентном отношении также значимо отличалось, как от первой, так и от третьей группы. По содержанию остальных базовых субпопуляций лимфоцитов (цитотоксических, натуральных киллеров, Т-НК-клеток) различий не зафиксировано. Среднее значение иммунорегуляторного индекса было несколько выше во второй группе (медиана — 1,81) по сравнению с первой (медиана — 1,54) и третьей (медиана — 1,6) группами, однако статистически значимых различий получено не было. Основные показатели гуморального звена иммунитета (В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG), а также количество циркулирующих иммунных комплексов были похожими во всех трех сравниваемых группах.

Проведенный анализ малых субпопуляций лимфоцитов показал, что у больных псориазом с ОХИ (группа 2) отмечается существенное повышение относительного количества Т-лимфоцитов, несущих маркер поздней и длительной активации HLA-DR

(CD3⁺HLA-DR⁺), в сравнении с больными псориазом без ОХИ (группа 1) и контрольной группой (группа 3). Рассмотрение индивидуальных значений показало повышенное количество CD3⁺HLA-DR⁺-клеток в крови у 83,3 % больных псориазом второй группы, у 41,7 % больных псориазом первой группы и у 40,0 % пациентов контрольной группы. Абсолютное значение CD3⁺HLA-DR⁺-клеток было значимо повышено только по сравнению с первой группой.

Количественные показатели по таким субпопуляциям лимфоцитов, как активированные НК-клетки, В1- и В2-лимфоциты, активированные Т-хелперы и Т-лимфоциты, экспрессирующие α -цепь рецептора ИЛ-2, не показали значимых различий между группами больных с диагностированными ОХИ, без наличия ОХИ и контрольной группой. Различия были получены при оценке количества регуляторных Т-хелперных клеток, количество которых было снижено во второй группе по сравнению с первой. Интересным результатом является уменьшение количества (в процентном отношении) наивных Т-клеток в группе больных псориазом, имеющих ОХИ, по сравнению с группой практически здоровых лиц (в первой группе также отмечалась тенденция к снижению показателей, но значимых различий получено не было). Т-клетки памяти в 1-й и 2-й группах больных псориазом оказались значимо повышены

Таблица 4. Малые (узконаправленные) субпопуляции лимфоцитов в группах больных псориазом с учетом наличия ОХИ, Ме (25 %; 75 %)
 Table 4. Small (narrow-targeted) lymphocyte subpopulations in the groups of patients with psoriasis, taking into account the presence of chronic infection focus, Me (25 %; 75 %)

Показатель, единицы измерения	Группа 1 (псориаз) (n = 12)	Группа 2 (псориаз + ОХИ) (n = 18)	Группа 3 (практически здоровые) (n = 15)	Значение p при сравнении групп 1 и 2	Значение p при сравнении групп 1 и 3	Значение p при сравнении групп 2 и 3
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , %	11,2 (8,1; 13,9)	16,5 (10,8; 21,5)	11,4 (9,4; 14,2)	0,028	0,57	0,042
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,26 (0,16; 0,35)	0,38 (0,33; 0,58)	0,31 (0,20; 0,34)	0,036	0,70	0,09
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , %	12,7 (10,3; 16,3)	11,1 (9,0; 15,3)	13,2 (11,0; 14,8)	0,54	0,83	0,28
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,20 (0,20; 0,31)	0,22 (0,18; 0,29)	0,28 (0,21; 0,31)	0,39	0,74	0,33
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	1,4 (0,95; 2,15)	1,3 (0,7; 1,6)	2,0 (1,0; 2,4)	0,72	0,83	0,28
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	8,8 (7,4; 12,9)	8,3 (5,8; 10,1)	9,3 (8,5; 11,3)	0,31	0,48	0,13
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	18,1 (16,7; 22,7)	19,7 (16,5; 26,5)	18,5 (14,3; 24,6)	0,80	0,97	0,76
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,32 (0,27; 0,63)	0,41 (0,28; 0,55)	0,37 (0,29; 0,50)	0,51	0,68	0,78
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} (% от всех Т-хелперов)	8,1 (6,4; 9,7)	6,1 (5,9; 6,8)	6,9 (5,7; 7,7)	0,031	0,18	0,58
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺ (% от всех Т-хелперов)	9,9 (5,5; 10,1)	6,8 (4,2; 11,4)	5,7 (4,7; 9,8)	0,58	0,32	0,18
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺ (% от всех Т-хелперов)	40,1 (34,7; 49,9)	34,5 (30,6; 48,0)	50,9 (41,4; 58,7)	0,28	0,32	0,009
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ CD45RA ⁺ (% от всех Т-хелперов)	48,0 (40,7; 59,5)	55,2 (45,5; 60,7)	39,3 (32,7; 44,6)	0,20	0,049	0,003
CLA ⁺ CD3 ⁺ (% от CD3 ⁺ -лимфоцитов)	8,2 (7,4; 9,4)	8,2 (6,4; 10,1)	6,3 (5,8; 7,2)	0,67	0,016	0,044
CLA ⁺ CD4 ⁺ (% от CD3 ⁺ -лимфоцитов)	4,6 (4,3; 7,3)	5,4 (4,5; 8,1)	4,9 (3,9; 5,8)	0,43	0,64	0,21
CLA ⁺ CD8 ⁺ (% от CD3 ⁺ -лимфоцитов)	2,5 (1,8; 3,3)	2,2 (1,6; 2,6)	1,9 (1,6; 3,0)	0,37	0,28	0,85

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между исследованными группами.
 Note: statistically significant differences between the studied groups are marked in bold.

по сравнению с контрольной группой. Из субпопуляций CLA⁺T-клеток только количество CLA⁺CD3⁺-клеток отличалось при сравнении больных псориазом (независимо от наличия ОХИ) и практически здоровых лиц.

Обсуждение

Иммунная система имеет сложную систему саморегуляции с участием нейроэндокринных механизмов. При этом тонкая настройка осуществляется специальными медиаторами (цитокинами, хемокинами, факторами роста), которые продуцируются различными типами клеток. Ключевым событием при формировании адаптивного ответа является взаимодействие активированной АПК, несущей на своей поверхности необходимый антиген, с наивными Т-лимфоцитами, их клональной экспансии, образованием эффекторных субпопуляций и клеток памяти. Эффекторные лимфоциты «работают» непосредственно в поврежденных тканях, вызывая гибель клеток (цитотоксический механизм) или секретируя цитокины, а благодаря клеткам памяти последующий запуск иммунного каскада при поступлении антигена происходит намного быстрее. При аутоиммунном процессе постоянная антигенная стимуляция может поддерживать воспалительный процесс неопределенно долго. ОХИ являются поставщиками как провоспалительных цитокинов, так и самостоятельно генерируют (в случае небных миндалин) аутоксические тропные к коже Т-лимфоциты.

В нашей работе мы исследовали влияние ОХИ на функционирование иммунной системы при псориа-

зе. Полученные результаты показали отсутствие выраженных количественных изменений со стороны основных и малых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. В то же время группа больных псориазом, имеющая ОХИ, отличалась повышением относительного количества Т-лимфоцитов (за счет Т-хелперов), активированных CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, а также уменьшением регуляторных Т-хелперных клеток, обладающих иммуносупрессорной функцией. Учитывая данный факт, можно предположить, что наличие ОХИ оказывает стимулирующее влияние на определенные субпопуляции лимфоцитов и одновременно подавляет активность супрессорных Т-лимфоцитов.

Такие субпопуляции клеток, как Т-клетки памяти и CLA⁺CD3⁺-лимфоциты, были значимо повышены в обеих группах больных псориазом (вне зависимости от наличия ОХИ) в сравнении с практически здоровыми лицами. Повышение в крови ассоциированных с кожей Т-клеток (CLA⁺CD3⁺), по всей видимости, является следствием длительно протекающего хронического воспалительного процесса, что требует постоянного привлечения в кожу большого количества лимфоцитов.

Выводы

Очаги хронической инфекции у больных псориазом приводят к дисбалансу в содержании отдельных субпопуляций лимфоцитов: повышению относительного количества CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺-клеток, а также уменьшению регуляторных Т-хелперных

клеток. Данные изменения могут приводить к длительному течению заболевания и сокращению периодов ремиссии.

CLA⁺CD3⁺-Т-лимфоциты играют важную роль. Однако для того, чтобы идентифицировать субпопу-

ляцию CLA⁺-Т-лимфоцитов, имеющую связь с очагами инфекции, необходимо определение именно активированных клеток в данный момент времени. Такой субпопуляцией могут быть CD3⁺HLA-DR⁺CLA⁺-лимфоциты. ■

Литература/References

1. Патрушев А. В., Сухарев А. В., Иванов А. М. и др. Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(4):36–42. [Patrushev A. V., Suharev A. V., Ivanov A. M. et al. Theory of focal infection: past and present. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;4:36–42. (In Russ.)]
2. Караулов А. В., Быков С. А., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: Издательство БИНОМ, 2012. [Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S. Immunology, Microbiology and immunopathology in the skin. Moscow: Binom, 2012. (In Russ.)]
3. Chapter 5: Antigen presentation to T-lymphocytes. In: Murphy K., Travers P., Walport M. Immunobiology. 7th ed. Garland Science, 2008. P. 206–207.
4. Proft T., Fraser J. Superantigenes: just like peptides only different. J Exp Med. 1998;187(6):819–821.
5. Пальчун Т. В., Гуров А. В., Аксенова А. В. и др. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. Вестник оториноларингологии. 2012;(2):5–12. [Pal'chun T. V., Gurov A. V., Aksenova A. V. et al. Modern conceptions of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar disease, the etiologic and pathogenetic role in the occurrence and progression of common diseases. Vestnik otorinolaringologii. 2012;(2):5–12. (In Russ.)]
6. Иорданишвили А. К. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области. СПб.: СпецЛит, 2007. [Iordaniashvili A. K. Diseases, injuries and tumours of the maxillofacial area. Saint Petersburg: SpecLit, 2007. (In Russ.)]
7. Somma F., Castagnola R., Bollino D. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(12):1085–1095.
8. Brzewski P. L., Spalkowska M., Podbielska M. et al. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. Postepy Dermatol Alergol. 2013;30(2):77–84.
9. Gelfand J. M., Stern R. S., Nijsten T. et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2005;52:23–26.
10. Rapp S. R., Feldman S. R., Exum M. L. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999;41:401–424.
11. Huerta C., Rivero E., Rodríguez L. A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol. 2007;143:1559–1565.
12. Gudjonsson J. E., Thorarinsson A. M., Sigurgeirsson B. et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. Br J Dermatol. 2003;149:530–534.
13. Fortes C., Mastroeni S., Lefondré K. et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. Arch Dermatol. 2005;141:1580–1584.
14. Herron M. D., Hinckley M., Hoffman M. S. et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol. 2005;141:1527–1534.
15. Nestle F. O. Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(10):679–691.
16. Albanesi C., Madonna S., Gisondi P. et al. The Interplay between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. Front Immunol. 2018;9:1549.
17. Arakawa A., Siewert K., Stöhr Ju. et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. J Exp Med. 2015;212(13):2203–2212.
18. Prinz J. C. Melanocytes: Target Cells of an HLA-C*06:02-Restricted Autoimmune Response in Psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(10):2053–2058.
19. Lande R., Botti E., Jandus C., et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nat Commun. 2014;3(5):5621.
20. Cheung K. L., Jarrett R., Subramaniam S. et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. J Exp Med. 2016;213(11):2399–2412.
21. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K. M., Hawkes J. E. et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. Exp Dermatol. 2017;26(11):1075–1082.
22. Bader H. L., Wang L. W., Ho J. C. et al. A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) is a novel fibrillin-1-, fibrillin-2-, and heparin-binding member of the ADAMTS superfamily containing a netrin-like module. Matrix Biol. 2012;31(7–8):398–411.
23. Bonifacio K. M., Kunjraiva N., Krueger J. G. et al. Cutaneous expression of A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in psoriasis goes beyond melanocytes. J Pigment Disord. 2016;3(3):244.
24. Blok S., Vissers W. H., Van Duinoven M. et al. Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? Eur J Dermatol. 2004;14:259–261.
25. Nomura K., Mizutani H., Inachi S. Remission of pustular psoriasis after cholecystectomy: role of focal infection in pustularization of psoriasis. J Dermatol. 1995;22:122–124.
26. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. J Immunol. 2012;188(10):5160–5165.
27. Wu W., Debbaneh M., Moslehi H. et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. J Dermatolog Treat. 2014;25(6):482–486.
28. Leung D. Y., Travers J. B., Giorno R. et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. J Clin Invest. 1995;96(5):2106–2112.
29. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. J Immunol. 2006;176(11):7104–7111.

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев* — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (911) 998-22-64; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Владимир Юрьевич Никитин — д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: asoukharev@mail.ru

Андрей Михайлович Иванов — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: iamvma@mail.ru

Оксана Петровна Гумилевская — д.м.н., доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: ogum@mail.ru

Ирина Александровна Сухина — к.б.н., преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: kinya2000@mail.ru

Information about the authors

Alexander V. Patrushev* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7 (911) 998-22-64; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Alexey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Vladimir Yu. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Immunological Laboratory of the Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Alexey V. Sukharev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: asoukharev@mail.ru

Andrey M. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: iamvma@mail.ru

Oksana P. Gumilevskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: ogum@mail.ru

Irina A. Sukhina — Cand. Sci. (Biol.), Lecturer, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: kinya2000@mail.ru