

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ, БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

И.А. НОВИКОВА, А.В. ГОМОЛЯКО, М.В. ЗЛОТНИКОВА

Clinical and immunological aspects of recurrent, bacterial and viral skin affections

I.A. NOVIKOVA, A.V. GOMOLYAKO, M.V. ZLOTNIKOVA

Об авторах:

И.А. Новикова — заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Гомельского государственного медицинского университета (ГГМУ), д.м.н., профессор

А.В. Гомоляко — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики ГГМУ

М.В. Злотникова — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики ГГМУ

Проанализирован субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у 69 больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и герпетической инфекцией в стадии ремиссии заболевания. Выявлены сходные изменения в виде повышения содержания Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса. У больных герпетической инфекцией эти изменения сочетаются со снижением количества естественных киллеров, а у больных фурункулезом — с уменьшением числа активированных Т-лимфоцитов. Данные изменения не зависят от длительности или частоты рецидивирования, но связаны с количеством обострений инфекции, перенесенных в течение всего заболевания.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, фурункулез, иммунофенотипирование, субпопуляция лимфоцитов.

The authors analyzed the subpopulation composition of lymphocytes in the peripheral blood of 69 patients suffering from chronic recurrent furunculosis and herpes at the stage of remission. They revealed similar changes in the form of an increased content of T-helpers and immunoregulatory index. In herpes patients such changes are accompanied with the reduced number of natural killers while in furunculosis patients changes are related to the reduced amount of activated T-lymphocytes. These changes do not depend on the relapse duration or frequency but are related to the number of exacerbations in the course of the disease.

Key words: herpes, furunculosis, immunophenotyping, lymphocyte subpopulation.

Хронические рецидивирующие воспалительные поражения кожи и слизистых оболочек, такие как хронический рецидивирующий фурункулез (ХРФ) и рецидивирующая герпетическая инфекция (РГИ), являются серьезной проблемой клинической медицины ввиду широкого распространения и неуклонного роста заболеваемости. Эти инфекции, различающиеся по природе возбудителя и клиническим проявлениям, имеют общие черты: недостаточная эффективность этиотропной терапии, склонность к хронизации и частым рецидивам, персистенция возбудителя в организме [1].

В возникновении и развитии ХРФ и РГИ наряду с особенностями возбудителя ведущая роль принадлежит нарушениям нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы. В настоящее время эти заболевания считаются клиническим проявлени-

ем вторичной иммунной недостаточности. Описаны различные дефекты субпопуляционного состава и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток при данной патологии [2, 3]. Однако выявляемые изменения часто носят разноплановый, а иногда противоречивый характер, что в значительной степени связано с различными подходами к иммунологическому обследованию пациентов. Чаще всего состояние иммунитета оценивают в стадии обострения воспалительного процесса, когда изменения в иммунограмме могут быть следствием компенсаторно-адаптационной реакции организма и отражают лишь активность работы иммунной системы [4]. По мнению ряда клинических иммунологов, для полноценного представления о состоянии иммунной системы при рецидивирующих заболеваниях наиболее целесообразно проводить иммунологическое тестирование прежде всего в период ремиссии и с учетом индивидуального характера течения инфекции.

Цель работы — анализ показателей субпопуляционного состава лимфоцитов у больных хронической рецидивирующей стафилококковой и герпети-

ческой инфекцией в зависимости от особенностей течения заболевания.

Материал и методы

Обследованы 69 больных хроническими рецидивирующими инфекциями вирусной (32 больных РГИ) и бактериальной (37 больных ХРФ) этиологии, поступивших в стационар для проведения плановой иммунокоррекции. Возраст больных колебался от 18 до 55 лет. Давность ХРФ у обследованных пациентов составила от 1 года до 14 лет при частоте обострений 6—12 раз в год. У большинства пациентов (73%) отмечался непрерывно рецидивирующий характер течения заболевания. Длительность РГИ составляла от 2 до 12 лет с частотой рецидивирования 5—10 раз в год.

На момент обследования все пациенты находились в стадии ремиссии заболевания. Диагноз ставили на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных методов исследования. Иммунологическое обследование проводили в день поступления больного, до назначения медикаментозной терапии.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц сопоставимого возраста, которые, по данным анкетирования и лабораторного обследования, не имели клинико-лабораторных признаков иммунной недостаточности и сопутствующих заболеваний.

Анализ популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводили с использованием моноклональных антител линии IOTest (Beckman Coulter, США), меченных FITC (флуоресцеина изотиоцианат), PE (фикоэритрин), PC-5 (комплекс PE + цианин-5) в следующих панелях: CD3-FITC/CD4-PE/CD25-PC-5, CD3-FITC/CD56+CD16-PE/CD8-PC-5, CD3-FITC/CD19-PE/HLA-DR-PC-5. Анализ окрашенных клеток проводился на трехцветном проточном цитофлуориметре (PAS, Partec) в программе Partec FloMax. Оценивали содержание CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+CD25+, CD3+HLA-DR+, CD3-CD16+/CD56+, CD3+CD16+/CD56+, CD19+клеток, рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как отношение CD3+CD4+/CD3+CD8+.

Учитывая характер распределения показателей, использовались непараметрические тесты Манна — Уитни, Крускала — Уоллиса ANOVA и Спирмана для корреляционного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана Me (25—75%). За значения нормы принимали интерквартильный размах показателей группы здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов больных ХРФ, РГИ, а также здоровых лиц представлены в таблице. Как видно из таблицы, для об-

Таблица

Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов у здоровых лиц, больных ХРФ и РГИ

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	ХРФ ($n = 37$)	РГИ ($n = 32$)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,1 5,4–7,1	5,7 5,0–7,4	5,0* ($p = 0,027$) 4,3–6,7
Лимфоциты, %	33,5 26,0–39,5	34,0 27,0–40,0	38,0 ($p = 0,09$) 29,0–45,0
CD3+, %	69,2 62,8–74,5	71,8 66,9–74,3	72,0 67,3–76,8
CD3+HLA-DR+, %	1,3 0,8–2,2	2,1 1,1–4,5	1,5 0,9–2,4
CD3+CD4+, %	38,3 34,2–43,0	46,3* ($p = 0,001$) 41,0–50,5	44,3* ($p = 0,003$) 40,4–48,3
CD3+CD8+, %	24,6 20,7–26,7	22,1 18,7–25,6	22,1 18,2–26,3
ИРИ	1,6 1,4–2,0	2,1* ($p = 0,005$) 1,7–2,6	2,1* ($p = 0,013$) 1,6–2,4
CD19+, %	10,2 9,2–11,6	11,0 7,6–13,4	11,0 8,4–14,3
CD3-CD16+/CD56+, %	14,1 9,9–20,5	11,9 8,3–16,7	10,8* ($p = 0,028$) 8,0–15,1
CD3+CD16+/CD56+, %	3,6 2,5–5,9	2,4* ($p = 0,019$) 1,4–4,5	3,8 2,3–6,5
CD3+CD4+CD25+, %	3,1 2,1–4,1	4,0 2,2–5,0	3,5 2,2–5,3

Примечание. Результаты представлены в виде медианы; 25—75%.
* Различие значимо в сравнении с контрольной группой.

следованных больных с хроническим рецидивирующим процессом в стадии ремиссии вне зависимости от этиологии инфекции были характерны однотипные изменения в составе основных субпопуляций лимфоцитов: повышение количества Т-хелперов (CD3+CD4+ лимфоцитов) с одновременным увеличением значений ИРИ. Данные изменения у больных ХРФ и РГИ могут быть результатом персистенции возбудителя, а также следствием определенной инерционности реакции иммунной системы на предшествующее обострение инфекции.

У больных РГИ кроме описанных выше изменений наблюдались значимые по сравнению с контрольной группой снижение количества лейкоцитов с тенденцией к лимфоцитозу ($p = 0,09$), а также уменьшение относительного количества NK-клеток ($p = 0,028$). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей и указывают на важную роль NK-клеток в противовирусной защите и контроле активности герпетической инфекции [5].

У пациентов с ХРФ помимо повышения количества CD3+CD4+ лимфоцитов обнаружено значимое ($p = 0,019$) снижение содержания клеток с фенотипом CD3+CD16+/CD56+. Эта субпопуляция содержит в своем составе Т-клетки со свойствами естественных киллеров (так называемые НКТ-клетки), которые являются активными продуцентами важнейших иммунорегуляторных цитокинов — ИЛ-4, γ -интерферона, фактора некроза опухолей [6, 7]. Роль CD3+CD16+/CD56+ лимфоцитов в патогенезе

различных заболеваний пока не ясна. Полученные нами результаты дают возможность предполагать их участие в регуляции иммунного ответа при стафилококковых инфекциях.

По данным ряда исследователей, по мере прогрессирования воспалительного процесса и увеличения числа обострений усугубляются расстройства в иммунной системе [2]. Однако нами не было обнаружено значимых различий по субпопуляционному составу лимфоцитов в группах больных, сравниваемых по давности заболевания и частоте рецидивирования, ни у больных ХРФ, ни у пациентов, страдающих РГИ. Возможно, это связано с большим разнообразием вариантов течения заболевания. Так, у одних пациентов с относительно недавним процессом (давность заболевания менее 2 лет) отмечалось непрерывное рецидивирование инфекции, у других — заболевание протекало с редкими рецидивами в течение 10 лет и более. В связи с этим мы посчитали целесообразным учесть количество перенесенных каждым больным обострений в течение всего периода заболевания. Общее количество рецидивов рассчитывали как длительность заболевания \times частоту эксацербаций в год. При этом среднегодовое количество обострений заболевания оценивали за два предыдущих года клинического наблюдения пациентов в динамике заболевания.

Обследованные пациенты были разделены на две группы: с числом обострений менее 40 эпизодов и 40 и более, так как именно по данному критерию

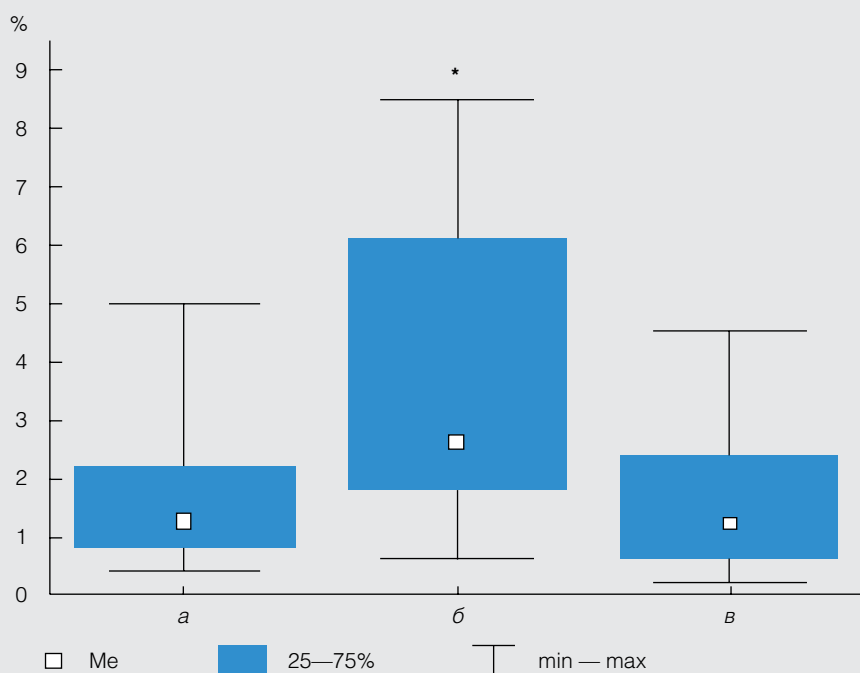


Рис. 1. Содержание CD3+HLA-DR+ лимфоцитов у здоровых лиц (а) и больных ХРФ, перенесших менее 40 (б) и 40 и более (в) эпизодов обострения заболевания
* Различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц.

рию обнаруживались наиболее значимые различия между группами.

При анализе результатов иммунограммы у больных ХРФ, перенесших менее 40 обострений фурункулеза ($n = 20$), кроме увеличения относительно количества CD3+CD4+ лимфоцитов (46,8%; $p = 0,009$) и значений ИРИ (2,15; $p = 0,015$), обнаружено более высокое содержание CD3+HLA-DR+ клеток (2,6%; $p = 0,007$) по сравнению с контрольной группой. У пациентов, перенесших 40 и более эпизодов обострения фурункулеза ($n = 17$), сохранялись повышенные значения Т-хелперов (43,3%; $p = 0,005$) и ИРИ (1,89; $p = 0,025$), в то время как количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) не превышало контрольных значений с тенденцией к снижению (рис. 1). Одновременно отмечалось снижение числа CD3+CD16+/CD56+ лимфоцитов (2,6%; $p = 0,050$), причем между их содержанием и количеством CD3+HLA-DR+ клеток выявлена достоверная прямая корреляция ($r = 0,74$; $p = 0,023$). С учетом того, что CD3+CD16+/CD56+ клетки регулируют продукцию, а также являются продуцентами важнейших цитокинов, направляющих течение иммунной реакции, связь между содержанием клеток данной субпопуляции и количеством активированных Т-лимфоцитов вполне закономерна.

Полученные результаты свидетельствуют, что по мере увеличения количества перенесенных обострений заболевания у больных ХРФ снижается способ-

ность Т-лимфоцитов к активации. Вследствие этого, вероятно, постепенно истощается возможность иммунной системы реагировать на присутствие возбудителя в организме.

У больных РГИ количество перенесенных рецидивов также влияло на показатели субпопуляционного состава лимфоцитов. В группе пациентов, перенесших менее 40 эпизодов обострений ($n = 11$), показатели иммунофенотипирования достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц. В то же время у больных с количеством обострений 40 и более эпизодов ($n = 21$) в сравнении с контрольной группой отмечались более низкое содержание лейкоцитов ($5,1 \cdot 10^9/\text{л}$; $p = 0,026$), повышение значений ИРИ (2,03; $p = 0,007$) за счет увеличения числа CD3+CD4+ лимфоцитов (45,0%; $p = 0,004$), а также значимое снижение количества NK-клеток (9,9%; $p = 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, особенности субпопуляционного состава лимфоцитов при герпетических поражениях, описанные нами выше, фактически проявляются у больных по достижении определенного критического уровня перенесенных обострений заболевания.

Заключение

Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что для больных хроническими рецидивирующими поражениями кожи бактериаль-

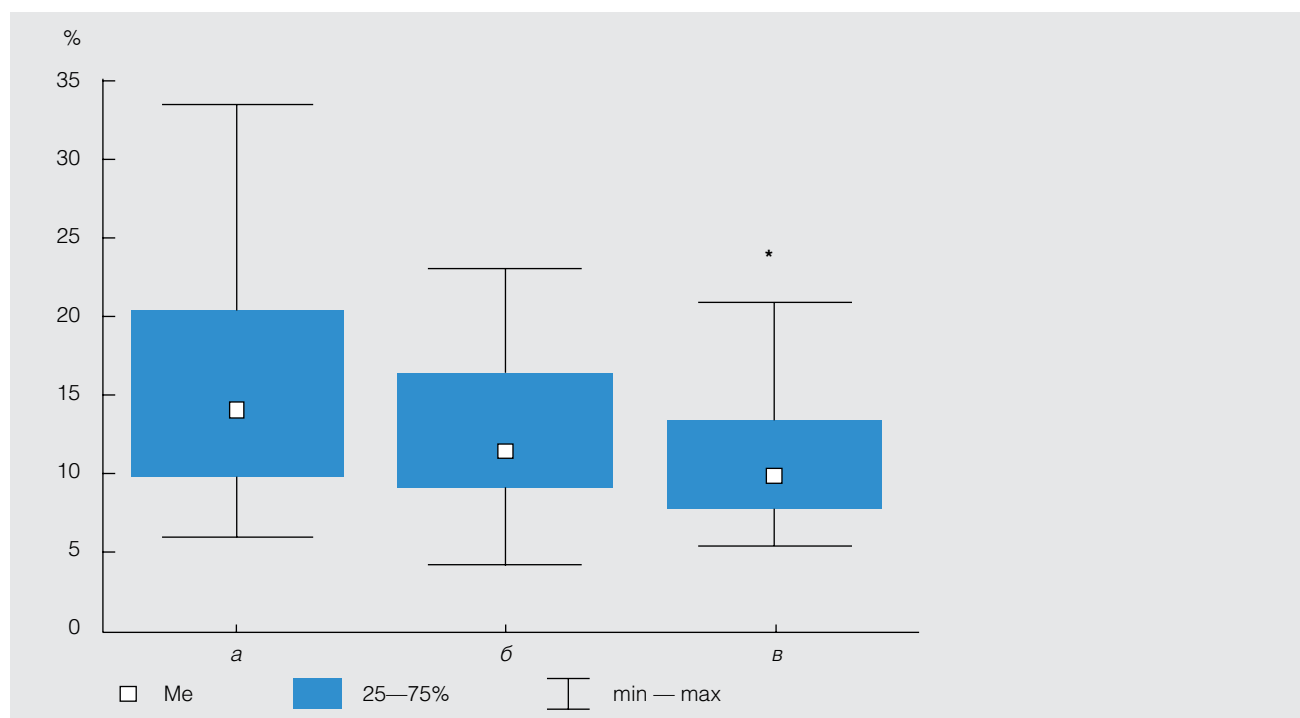


Рис. 2. Содержание CD3-CD16+/CD56+ лимфоцитов у здоровых лиц (а) и больных, перенесших менее 40 (б) и 40 и более (в) эпизодов обострения РГИ

* Различие значимо в сравнении с группой здоровых лиц.

ной и вирусной этиологии в период ремиссии характерны сходные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов — повышение содержания Т-хелперов в периферической крови и значений ИРИ. У больных РГИ эти изменения сочетаются со снижением количества НК-клеток, а у больных ХРФ — с уменьшением экспрессии активационных маркеров Т-клеток (CD3+HLA-DR-лимфоциты). Сдвиги субпопуляционного состава лимфоцитов не зависят от длительности или частоты рецидивирования, но связаны с количеством обострений инфекции, возникших за весь период заболевания. Это свидетельствует о необходимости разработки дифференцированных комплексов иммунологического обследования в зависимости от характера и особенностей клинического течения инфекции.

Литература

1. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К. Герпетическая инфекция тяжелого течения. Тер. арх. 2007; 11: 52—57.
2. Сетдикова Н.Х., Манько К.С., Латышева Т.В. Принципы диагностики и лечения хронического рецидивирующего фурункулеза. Лечащий врач. 2005; 6: 44—47.
3. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб.: 2006; 96.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении. Аллергол. и иммунол. 2002; 3 (1): 50—61.
5. Ashkar A.A., Rosenthal K.L. Interleukin-15 and Natural Killer and NKT Cells Play a Critical Role in Innate Protection against Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *Virology* 2003; 77 (18): 10168—10171.
6. Godfrey D.I., Hammond K.L., Poulton L.D., et al. NKT Cells: Facts, Functions and Fallacies. *Immunology Today* 2000; 21 (11): 573—583.
7. Gansert J.L., Kiessler V., Engele M., et al. Human NKT Cells Express Granulysin and Exhibit Antimycobacterial Activity. *J Immunol* 2003; 170: 3154—3161.