

Функциональная активность $\gamma\delta$ T-клеток при atopическом дерматите

Чурина Е.Г., Климов В.В.

Functional activity of $\gamma\delta$ T-cells in atopic dermatitis

Chourina Ye.G., Klimov V.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чурина Е.Г., Климов В.В.

Изучалась функциональная активность $\gamma\delta$ T-клеток при atopическом дерматите (АтД) в зависимости от стадии заболевания и характера сопутствующей патологии. Обследовано 86 пациентов (54 женщины и 32 мужчины) в возрасте от 17 до 50 лет. При АтД у пациентов отмечается недостаточность клеточного иммунитета. Наиболее выраженные изменения выявлены со стороны $\gamma\delta$ T-клеток, содержание которых увеличивалось у пациентов с АтД в фазе ремиссии и возрастало в 2 раза по сравнению с контрольными значениями в фазу обострения. При этом содержание CD8 $\alpha\alpha$ практически не изменялось, но отмечалось снижение CD8 $\alpha\beta$ -клеток и NK-клеток. Клинически это проявляется непрерывно рецидивирующим течением заболевания с высоким риском осложнений, с присоединением бактериальной и вирусной инфекций.

Ключевые слова: atopический дерматит, $\gamma\delta$ T-клетки.

Functional activity of $\gamma\delta$ T-cells in atopic dermatitis (AD) in dependence on the disease stage and concomitant pathology character was studied. We investigated 86 patients: 54 women and 32 men aged 17—50 years. AD patients revealed significant insufficiency of the cell immunity, the most marked of them being in $\gamma\delta$ T-cells. The level of CD8 $\alpha\alpha$ did not differ practically but number of CD8 $\alpha\beta$ -cells and NK-cells was decreased. Clinically, it manifested in continuously recurrent course of the disease with high risk of complications with joining bacterial and viral infections.

Key words: atopic dermatitis, $\gamma\delta$ T- cells.

УДК 616.5–056.3:612.017.1

Введение

Атопический дерматит (АтД) является наиболее распространенной формой аллергического поражения кожи и представляет собой генетически детерминированное аллергическое воспаление, в основе которого лежит IgE-зависимый механизм формирования, возрастная стадийность и склонность к хроническому рецидивирующему течению [1, 6]. За последние годы число больных АтД увеличилось в 2 раза, изменился его патоморфоз: отмечается более раннее (с 1—2-месячного возраста) появление первых признаков заболевания, более тяжелое течение с расширением площади поражения кожи, увеличение числа больных с тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии и приводящим к инвалидности [3].

Клинические проявления АтД многообразны и во многом определяются возрастом, в котором обнаружилось заболевание. АтД проходит в своем развитии стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии либо перетекать одна в другую. АтД в подростковом возрасте и у взрослых проявляется постоянными либо исчезающими и вновь появляющимися поражениями кожи лица и верхней части туловища с выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением. Ведущими критериями АтД являются: зуд кожи, полиморфизм высыпаний, типичная локализация, наследственная предрасположенность, возрастная стадийность, неспецифическая гиперреактивность кожи — склонность к сухости, раздражению, инфицированности [2, 8].

АтД характеризуется высоким содержанием общего сыровоточного IgE и множественной сенсibilизацией

к вызывающим atopический ответ аллергенам (бытовым, эпидермальным, грибковым, пылевым, пищевым) [4]. При АтД имеется нарушение Т-клеточной регуляции с преобладанием ответа, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th-2), что, возможно, определяет наличие IgE-опосредованных реакций. Для АтД характерна высокая степень колонизации *Staph. aureus*; вирусная инфекция, обусловленная *Herpes simplex*, *Varicella*, вирусом бородавки и контагиозного моллюска, а также грибковая инфекция (дерматомикозы, обусловленные *Trichophyton*, высокий процент колонизации условно-патогенными грибами рода *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Rhizopus spp.*, *Spegazzinia tessartha*, *Pitirosporum ovale*) [2, 4, 7].

Этиология и иммунопатогенез АтД во многом остаются неясными. В настоящее время интенсивно изучается роль в патогенезе АтД различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, нарушений в клеточно-опосредованном звене иммунитета, а также особенности функционирования системы естественной цитотоксичности при данной патологии. Система естественной цитотоксичности включает в себя: NK-клетки (natural killer) — большие гранулярные лимфоциты, которые составляют 15% от всех лимфоцитов и интерфероны (ИФН) α , β , γ [9].

К настоящему времени известны пять субпопуляций NK-клеток. Основные субпопуляции представлены: $CD16^{hi} — CD56^{lo}$ — NK-клетками, клетками-мишенями для которых являются клетки, инфицированные вирусами, собственные стареющие клетки организма, клетки трансплантата, опухолевые клетки; К-клетками, которые осуществляют антителозависимую клеточную цитотоксичность; ЛАК-клетками (лимфокинактированные киллеры), которые специализируются в отношении апоптоза опухолевых клеток; $CD16^{lo} — CD56^{hi}$ — NK-клетками печени, клетками-мишенями для которых являются Т-лимфоциты, сенсibilизированные к пищевым белкам; и наименее изученной на сегодняшний день субпопуляцией — $\gamma\delta$ T-клетками. $\gamma\delta$ T-Клетки экспрессируют на своей поверхности маркер $CD8\alpha$ и преимущественно локализируются на слизистых оболочках, в коже (10% в виде эпидермальных Т-клеток), а также в периферической крови, где их количество у здоровых людей составляет, по данным разных авторов, от 2 до 5%. Основной функцией $\gamma\delta$ T-лимфоцитов является защита кожи и слизистых обо-

лочек от оппортунистических инфекций вирусной и бактериальной этиологии (стафилококки, стрептококки, микобактерии, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барра, ВИЧ и др.).

На основании изложенного целью работы было изучение функциональной активности $\gamma\delta$ T-клеток при atopическом дерматите в зависимости от стадии заболевания и характера сопутствующей патологии.

Материал и методы

Обследовано 86 пациентов (54 женщины и 32 мужчины) в возрасте от 17 до 50 лет. Пациенты были распределены на шесть групп. Первые две группы составляли пациенты с АтД в стадии ремиссии и в стадии обострения (12 и 27 человек соответственно). Еще две группы составили пациенты, страдающие АтД, осложненным грибковой инфекцией (10 человек) и фурункулезом (9 больных). Дополнительно были обследованы две группы сравнения, в которые вошли пациенты, страдающие герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей — 20 и 8 человек соответственно. Основным критерием включения пациентов в группы была верификация диагноза, формы и стадии заболевания по МКБ-10 и по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), предусматривающей балльную оценку шести объективных и субъективных симптомов. Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие сопутствующих заболеваний, наличие острых инфекционных заболеваний в течение последних 3 мес.

Для обследования привлекалась контрольная группа из 15 здоровых доноров. Критерии исключения из контрольной группы были следующие: наличие аллергических заболеваний в анамнезе, наличие кожных заболеваний, наличие острых инфекционных заболеваний в течение последних 3 мес.

Субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивался методом непрямой флюоресценции с использованием моноклональных антител к $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ и $CD72^+$ -лимфоцитам. Использовались моноклональные антитела фирмы «Сорбент» (г. Москва). Для определения субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток и $CD8\alpha$ -клеток использовались моноклональные антитела производства фирмы «Bioscience» (США).

Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови выполнялось методом радиальной иммунодиффузии в агаре.

Статистическую обработку полученного материала проводили методами вариационной статистики с определением среднего арифметического значения $\bar{X}$ и ошибки среднего m . Проверка гипотезы о нормальном распределении генеральной совокупности проводилась по значениям коэффициентов асимметрии As и эксцесса Es . Поскольку рассчитанные значения коэффициентов асимметрии и эксцесса превосходили критические величины, приводимые в упомянутых таблицах для уровня значимости $\alpha = 0,05$, гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Проверку статистических гипотез о различии между группами проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна—Уитни для попарно несвязанных выборок. Анализ данных проводился при помощи программы Statistica 5.5 for Windows фирмы «Statsoft».

Результаты и обсуждение

По результатам анализа иммуноаллергологического анамнеза и клинической симптоматики у больных atopическим дерматитом отмечается отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям (в 75% случаев), непрерывно рецидивирующий характер течения патологического процесса, преимущественно генерализованная форма поражения кожных покровов, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (холецистит, гастрит, дисбактериоз кишечника).

На основе тестов первого и второго уровня была проведена верификация аномалий иммунитета в обследованных группах (таблица). У пациентов с АтД в период обострения выявлено достоверное снижение

($p < 0,05$) субпопуляций Т-лимфоцитов CD8 и CD16 по сравнению с контрольной группой и увеличение иммунорегуляторного коэффициента (ИРК) CD4/CD8. Различия в субпопуляции В-лимфоцитов (CD72) не оказались достоверными. Содержание иммуноглобулинов всех трех классов также достоверно не изменялось. В период ремиссии отмечено увеличение клеток CD72.

У пациентов с АтД, осложненным грибковой инфекцией и фурункулезом, отмечается активация гуморального звена иммунитета (увеличение CD72-клеток и IgG) на фоне угнетения Т-клеточного звена. В группах сравнения (у пациентов с герпетической инфекцией и псевдоаллергической крапивницей) не наблюдалось достоверных изменений со стороны изученных параметров.

В то же время наиболее выраженные изменения выявлены со стороны $\gamma\delta$ Т-клеток, содержание которых увеличивалось у пациентов с АтД в фазе ремиссии и возрастало в 2 раза по сравнению с контрольными значениями в фазу обострения (таблица). При этом содержание CD8 $\alpha\alpha$ практически не изменялось, но отмечалось снижение CD8 $\alpha\beta$ -клеток и NK-клеток.

При АтД, осложненном грибковой инфекцией, содержание CD8 $\alpha\alpha$ и $\gamma\delta$ Т-клеток достоверно уменьшалось, количество CD8 $\alpha\beta$ -клеток и NK-клеток при этом, напротив, увеличивалось. На фоне АтД, осложненного фурункулезом, названные показатели не изменялись по сравнению с пациентами с АтД в фазе ремиссии.

Характеристика иммунного статуса пациентов

Показатель	Группа пациентов						
	Контрольная (n = 15)	Атопический дерматит				Герпетическая инфекция (n = 20)	Псевдоаллергическая крапивница (n = 8)
		стадия ремис- сии (n = 12)	стадия обост- ре- ния (n = 27)	осложненный грибковой инфекцией (n = 10)	осложненный фу- рункулезом (n = 9)		
CD8αα, %	7,86 ± 1,22	7,67 ± 2,15	6,57 ± 0,97	2,78 ± 0,58*	7,67 ± 2,18	6,62 ± 0,93	9,00 ± 2,76*
γδT, %	1,07 ± 0,18	1,23 ± 0,33	2,19 ± 0,48*	0,51 ± 0,10*	1,27 ± 0,28	0,88 ± 0,16*	4,43 ± 1,46*
Лейкоциты, %	5,51 ± 0,39	5,46 ± 0,36	7,28 ± 0,33*	5,70 ± 0,63	6,37 ± 0,37*	5,94 ± 0,29	6,34 ± 0,66
Лимфоциты, %	41,87 ± 2,26	45,42 ± 2,36*	41,38 ± 1,87	38,80 ± 3,18	43,11 ± 1,75	44,15 ± 1,48	40,00 ± 3,31
CD3, %	68,13 ± 1,83	65,25 ± 2,52	64,19 ± 1,90	70,20 ± 1,74	66,56 ± 3,70	66,15 ± 2,06	69,38 ± 2,88
CD4, %	44,60 ± 2,15	43,92 ± 2,36	45,48 ± 1,78	47,40 ± 1,93*	46,67 ± 3,62	44,50 ± 2,12	47,63 ± 3,14
CD8, %	22,20 ± 1,28	17,83 ± 2,02*	17,22 ± 1,53*	22,60 ± 1,74	18,00 ± 1,33*	20,25 ± 1,36	20,75 ± 2,21
CD16, %	7,50 ± 1,15	4,67 ± 1,16*	4,33 ± 0,72*	5,60 ± 0,95*	5,00 ± 1,35*	5,72 ± 1,16*	10,00 ± 1,79*
CD72, %	6,80 ± 0,80	9,83 ± 1,88*	7,19 ± 0,71	11,20 ± 1,43*	6,94 ± 1,00	5,85 ± 0,82	5,75 ± 1,66

IgM, г/л	1,35 ± 0,12	2,02 ± 0,34*	1,30 ± 0,10	0,85 ± 0,08*	1,30 ± 0,21	1,39 ± 0,07	1,40 ± 0,34
IgG, г/л	12,39 ± 0,69	11,80 ± 1,04	12,60 ± 0,53	14,34 ± 0,86*	14,24 ± 1,34*	11,40 ± 0,76	12,00 ± 1,25
IgA, г/л	1,80 ± 0,16	1,98 ± 0,27	1,81 ± 0,19	2,20 ± 0,19*	1,76 ± 0,14	1,63 ± 0,15	1,78 ± 0,29

Примечание. n — количество пациентов; * — достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).

В первой группе сравнения (у пациентов с герпетической инфекцией) — содержание CD8 $\alpha\alpha$ - и $\gamma\delta$ T-клеток достоверно уменьшалось, количество CD8 $\alpha\beta$ -клеток и NK-клеток при этом, напротив, увеличивалось. Во второй группе сравнения (у пациентов с рецидивирующей псевдоаллергической крапивницей) все названные показатели достоверно увеличивались.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при АтД у пациентов отмечается значительный дисбаланс клеточного иммунитета, его естественного и специфического звеньев. Наиболее выраженные изменения выявлены со стороны $\gamma\delta$ T-клеток, содержание которых увеличивалось у пациентов с АтД в фазе ремиссии и возрастало в 2 раза по сравнению с контрольными значениями в фазу обострения. При этом содержание CD8 $\alpha\alpha$ практически не изменялось, но отмечалось снижение CD8 $\alpha\beta$ -клеток и NK-клеток. Клинически это проявлялось непрерывно рецидивирующим течением заболевания с высоким риском осложнений, с присоединением бактериальной и вирусной инфекций. В период клинической ремиссии у больных сохранялся выраженный дисбаланс между иммунорегуляторными субпопуляциями. На фоне присоединения инфекционных осложнений существенно модифицировалось состоя-

ние иммунитета, что могло влиять на характер клинического течения основного заболевания.

Литература

1. Ласица О.И. Современные подходы к диагностике и лечению atopического дерматита у детей // Журн. практич. врача. 2001. № 5. С. 31—37.
2. Ласица О.И., Бережной В.В. Atopический дерматит у детей. Современные подходы к диагностике и лечению: Практическое руководство в таблицах и схемах. К., 2001. 25 с.
3. Лыкова Е.А., Мурашова А.О., Бондаренко В.М. и др. Нарушения микрофлоры кишечника и иммунитета у детей с atopическими дерматитами и их коррекция // Рос. педиатр. журн. 2000. № 2. С. 20—24.
4. Сергеев Ю.В., Караулов А.В., Сергеев А.Ю., Новиков П.Д. Atopический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии // Иммунопатология, аллергия, инфектология. 2003. № 2. С. 57—64.
5. Ярилина Л.Г., Феденко Е.С., Латышева Т.В. Этиология и патогенез atopического дерматита // Materia-Medica. 2000. № 1 (25). С. 3—18.
6. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atop disease: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. 2001. 357: 9262. P. 1076—1079.
7. Shach U., Walker W.A. Adverse host responses to bacterial toxins in human infants // J. Nutr. 2000. № 130(2). P. 420—425.
8. Strickland Y., Hauk P.Y., Trumble A. et al. Evidens for superantigen involvement in skin homing of T cells in atop dermatitis // J. Invest. Dermatol. 1999. № 112(2). P. 249—53.
9. Terui T., Makino Y., Hashimoto A., Tagami H. Learning from fungus allergy in atop dermatitis patients // Nippon Ichinkin Gakkai Zasshi. 2000. № 41(3). P. 157—60.

Поступила в редакцию 24.12.2005 г.