

СОСТОЯНИЕ ИММУНО-ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗООАНТРОПОНОЗНЫХ ТРИХОФИТИЯХ КОЖИ

Рахматов А.Б., Икрамова Н.Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

ТЕРИ ЗООАНТРОПОНОЗ ТРИХОФИТИЯДАГИ ИММУНО-ЦИТОКИН ҲОЛАТИ

Рахматов А.Б., Икрамова Н.Д.

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиет маркази, Тошкент ш.

STATE OF THE IMMUNO-CYTOKINE SYSTEM IN ZOOANTHROPONOUS SKIN TRICHOPHYTOSIS

Rakhmatov A.B., Ikramova N.D.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology » Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@dvkm.uz

Резюме. Ушбу мақолада иммунокомпетент ҳужайраларнинг алоҳида фенотиплари (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), цитокинлар даражаси (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, диоксид, диоксид - ИФН, TNF-) баҳоланади ва уларнинг зооантропоноз трихофитияда клиник кечишидаги роли ўрганилди.

Калит сўзлар: трихофития, иммунология, цитокинлар.

Abstract. This article evaluates individual phenotypes of immunocompetent cells (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), the level of cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, β , γ - IFN, TNF-) and examines their role in the clinical course of zoonthropous trichophytia.

Keywords: trichophytia, immunology, cytokines.

Актуальность темы: Несмотря на большое количество исследований проведенных по изучению эпидемиологии, клиники, терапии и профилактике, проблема грибковых заболеваний кожи продолжает оставаться одной из актуальнейших задач как дерматовенерологии, так и медицинской науки и практики в целом. Это обусловлено не только большим распространением заболевания в окружающей человека природе, но и сохраняющимися трудностями в его диагностике и лечении. Несмотря на наличие множества противогрибковых препаратов системного и наружного применения вопрос терапии дерматомикозов остаётся до конца нерешённым. Рост заболеваемости, увеличение частоты осложнений, появление атипичных форм микозов, отсутствие своевременной и правильной диагностики делают эту проблему актуальной.

Кожа является первичной мишенью при различных иммунных реакциях и участвует в развитии как локальных, так системных иммунных ответов. Многочисленными исследованиями у больных дерматомикозами выявлены существенные нарушения в системе иммунитета. Наиболее важная роль в элиминации микотической инфекции принадлежит клеточному иммунитету и фагоцитарной системе [1,3,5,9,12]. Однако, данные литературы о состоянии клеточного иммунитета у больных дерматомикозами недостаточно изуче-

ны, а в ряде случаев, противоречивы [6,11,13]. Большинство авторов отмечают у больных с длительно протекающими микозами кожи и ногтей снижение общего количества Т-лимфоцитов, изменение их субпопуляций. В частности, происходит снижение Т-хелперов и повышение Т-супрессоров при экссудативных формах, а при тотальном онихомикозе - снижение и Т-хелперов, и Т-супрессоров [2,4,8]. Установлено также, что изменения в клеточном иммунитете коррелируют с распространённостью и давностью процесса. О преимущественном участии в обезвреживании грибов макрофагов и Т-клеток свидетельствуют данные литературы, которые указывают на то, что первыми на пути грибковых агентов встречаются клетки Лангерганса, которые взаимодействуют с наиболее агрессивными мицелярными формами. В очаге поражения кроме макрофагов присутствуют Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-клетки памяти [7,10,13, 14].

В настоящее время в проблеме дерматомикозов много нерешённых вопросов, касающихся его патогенетических аспектов, диагностики, лечения и профилактики.

Цель исследования. Изучить фенотип иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, β , γ - ИФН, ФНО-а) и установить их значи-

мость в клиническом течении зооантропонозной трихофитии.

Методы исследования:

- Клинические исследования: сбор анамнестических данных, определение характера клинического течения заболевания.

- Иммунологические: с помощью моноклональных антител будут изучены фенотип иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, β , γ - ИФН, ФНО-а) в развитии заболевания.

- Статистические: обработка и составление компьютерного реестра лабораторных данных.

Материалы исследования. Для выполнения иммунологических исследований отобрано 76 пациента с различными формами зооантропонозной трихофитии, проходивших лечение в условиях стационара ГУ РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Мужчин было -37 (48,7%), женщин- 39 (51,3%). Трихофития гладкой кожи установлена у 16 (21,1%) больных, волосистой части головы – у 21 (27,6%) и смешанная форма (гладкая кожа и в/ч головы или лобковой области) у 39 (51,3%) больных. При распределении по клиническим формам была установлена поверхностно-пятнистая форма у 23 (30,1%), инфильтративная форма у 30 (39,5%) и инфильтративно-нагноительная форма у 25 (32,9%) больных. Возраст больных варьировал от 2 до 35 лет. Дети до 14 лет составили - 39 (51,3%) больных, от 15 до 18 лет- 19 (25%), от 19 до 35 лет- 18 (23,7%) больных. Количество очагов варьировало от 1 до 30 очагов.

У всех больных при микроскопических исследованиях найдены грибы, на основании которых был установлен диагноз. Культуральные исследования проведены всем больным, при этом в 37 случае (48,7%) получен рост дерматофитов. Из них в 25 (67,6%) случаях получен рост *Tr. verrucosum*, в 12 (32,4%) случаях *Tr. mentagrophytes var. Gypseum*.

У всех больных взята кровь для изучения иммунологических показателей: фенотип иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, альфа, β , γ - ИФН, ФНО-альфа).

Механизмы иммунной защиты при микозах включаются инициацией иммунного ответа при кооперативном взаимодействии антиген - распознающих лимфоцитов с вспомогательными антиген-представляющими клетками, в основном, клетками моноцитарно-макрофагального происхождения. Эффективная защита при микозах связывается с формированием «клеточного» иммунитета, ассоциированного с развитием гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Формирование ГЗТ и развитие реакции по типу «гранулематозного» воспаления является единственным эффективным механизмом защиты. Отсутствие или слабая выраженность этих реакций формирует варианты микотической инфекции с тяжелым хроническим течением. Хроническим типам микотических инфекций больше свойственна гиперактивация клеток – супрессоров. Для понимания глубинных механизмов развития и хронизации воспаления, а также активации иммунных процессов и их взаимосвязи в настоящее время представляется значимым изучение изменений содержания цитокинов - биологически активных веществ. Поэтому одной из целей данного проекта является выявить клинические и иммуновоспалительные особенности течения дерматомикозов на фоне системной антимикотической и иммунокорректирующей терапии.

Выявлены нарушения в виде снижения относительного количества CD3-клеток ($50,8 \pm 0,37$), CD4-клеток ($33,0 \pm 0,32$), показателей неспецифической резистентности ($38,6 \pm 0,57$), активизации гуморального звена иммунитета ($21,3 \pm 0,15$), (таблица 1).

Таблица 1. Иммунологические показатели в исследуемой группе

Показатели	Контроль (n=20)	Больные (n=76)
Лейкоциты, абс	$4,4 \pm 0,11$	$5,7 \pm 0,07^{**}$
Лимфоциты, %	$30,9 \pm 0,62$	$37,0 \pm 0,52^{**}$
CD3-клетки, %	$58,8 \pm 0,46$	$50,8 \pm 0,37$
CD4-клетки, %	$37,2 \pm 0,28$	$33,0 \pm 0,32$
CD8-клетки, %	$15,1 \pm 0,19$	$14,3 \pm 0,12^*$
ИРИ	$2,5 \pm 0,04$	$2,17 \pm 0,02^{**}$
CD20-клетки, %	$20,5 \pm 0,31$	$21,3 \pm 0,15$
Ig A, г/л	$1,55 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,02^{**}$
Ig M, г/л	$1,91 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,02^{**}$
Ig G, г/л	$11,6 \pm 0,44$	$15,3 \pm 0,26^{**}$
ЦИК	$14,2 \pm 0,78$	$25,3 \pm 0,39^{**}$
ФИ, %	$54,2 \pm 1,08$	$38,6 \pm 0,57$
ФЧ	$4,8 \pm 0,11$	$3,7 \pm 0,06^{**}$

Примечание: р – Достоверность данных по отношению к контролю. * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

Таблица 2. Иммунологические показатели больных трихофитией в зависимости от давности болезни (M±m)

Показатели	Контроль	Давность заболевания	
		до 1 месяца (n=15)	более 1 месяца(n=42)
Лейкоциты, абс	4,4 ± 0,11	5,5±0,07**	6,3 ±0,07**
Лимфоциты, %	30,9 ± 0,62	35,1±0,46**	42,0±0,72**
CD3-клетки, %	58,8 ± 0,46	48,5±0,56**	40,9±0,41**
CD4-клетки, %	37,2 ± 0,28	32,4±0,28**	27,5±0,35**
CD8-клетки, %	15,1 ± 0,19	14,7±0,12	13,5±0,17**
ИРИ	2,5 ± 0,04	2,21 ± 0,02**	2,0 ± 0,02**
CD20-клетки, %	20,5 ± 0,31	21,4±0,14*	22,8±0,33**
Ig A, г/л	1,55 ± 0,06	1,22±0,01**	0,9±0,05**
Ig M, г/л	1,91 ± 0,05	1,78±0,01	1,6±0,05**
Ig G, г/л	11,6 ± 0,44	14,7 ±0,24**	17,0±0,55**
ЦИК	14,2 ± 0,78	26,4±0,40**	25,4±0,67**
ФИ, %	54,2 ± 1,08	38,0±0,48**	29,5±0,52**
ФЧ	4,8 ± 0,11	3,9±0,05**	3,1±0,07**

Примечание: p – Достоверность данных по отношению к контролю. * - p<0,05; ** - p<0,01

Таблица 3. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных (M±m)

Показатели	Контроль(n=20)	Больные (n=76)
ИЛ-1β, пкг/мл	35,2 ± 4,52	31,3±4,92**
ИЛ-2, пкг/мл	0,72± 0,24	0,6±0,35
ИЛ-4, пкг/мл	28,12±1,97	21,4±2,82*
ИЛ-6, пкг/мл	26,1 ± 5,12	78,1±5,83**
ИЛ-8, пкг/мл	18,3 ± 3,91	58,3±3,71**
ИНФ-γ, пкг/мл	33,7 ± 3,82	25,1±2,53*
ФНО-альфа,пкг/мл	36,9±3,42	39,9±2,23*

Примечание: p – Достоверность данных по отношению к контролю. * - p<0,01; ** - p<0,001

Проведен анализ иммунологических нарушений в зависимости от давности процесса. Состояние показателей иммунной системы у больных, до 1 месяца и более 1 месяца представлено в (Таблица 2)

У всех обследованных нами больных дерматофитией было установлено достоверное снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов, надежным маркером которых в периферической крови является антиген CD3 по сравнению со здоровыми людьми (при p<0,01 во всех случаях).

Моноклональные антитела к антигенной детерминанте CD4 выявляют субпопуляцию хелперно-индукторных Т-лимфоцитов. У всех обследованных нами больных, было установлено достоверное снижение относительного числа CD4+ Т-хелперов в периферической крови, по сравнению с соответствующими показателями у здоровых людей (при p<0,01 во всех случаях).

Из данных табл. 2 видно, что у больных уже на первом месяце болезни выявляются иммунологические нарушения, заключающиеся в уменьшении количества CD3-клеток (p<0,01) и CD4-клеток (p<0,01), иммуноглобулина А (p<0,01) по отношению к контрольным значениям, увеличении содержания циркулирующих иммунных ком-

плексов (p<0,01), резком снижении фагоцитарных реакций, что проявляется выраженным падением фагоцитарного индекса (p<0,01) и фагоцитарного числа (p<0,01).

С длительностью процесса более 1 месяца продолжается угнетение активности клеточного звена иммунитета, характеризующееся усугублением снижением содержания CD8-клеток (p<0,01). В то же время начинает постепенно повышаться активность гуморального звена иммунитета, что выражается в увеличении содержания иммуноглобулина G (p<0,01), на фоне снижения содержания IgA (p<0,01) и IgM (p<0,01). Количество циркулирующих иммунных комплексов постепенно снижается (p<0,01), что отражает переход в хроническую стадию. Фагоцитарный индекс (p<0,01) и фагоцитарное число (p<0,01) продолжают снижаться, что отражает нарушение активности фагоцитарных реакций. При первоначальном скрининге цитокин-продуцирующей активности клеток иммунной системы наблюдаются различные значения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов: повышение концентрации ИЛ-6, ФНО-альфа и снижение показателей ИЛ-1, ИЛ-4, ИНФ-γ (табл. 3).

Сравнительный анализ цитокинового статуса до лечения показал разнонаправленные значе-

ния концентраций различных цитокинов. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2 у всех больных до лечения было сниженным по сравнению с нормативным значением (31,3 \pm 4,92пкг/мл и 0,6 \pm 0,3592пкг/мл соответственно).

Сниженные значения ИЛ-1 β , ИЛ-2 рассматриваются нами как неблагоприятный прогностический критерий, не позволяющий усилить механизм протективного иммунитета к дерматофитам.

Повышенная концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа связана с наличием воспаления различной степени выраженности в месте внедрения гриба-патогена. Концентрация таких цитокинов как ИЛ-4 (в 1,3 раза), ИНФ- γ (в 1,3 раза) была сниженной в разной степени достоверности.

Таким образом, дерматомикозы представляют собой обширную группу заболеваний со сложным иммунным ответом, возникающего вследствие инфицированности кожи грибами. В общей дерматологической структуре заболеваемости дерматомикозы занимают одно из первых мест, поэтому изучение иммунологических особенностей течения грибковых заболеваний в организации борьбы с ними являются актуальной задачей.

Литература:

1. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В. Инвазивные микозы в многопрофильном стационаре/ Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В. // Успехи медицинской микологии. – 2013; 11: 218.
2. Ерина Е.А. Основы медицинской микологии: общая характеристика и свойства грибов//Международный научный журнал «Синергия наук».-2018; 1: 23-27.
3. Жуфина С.Е. Микозы как междисциплинарная проблема / Жуфина С.Е. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016; 19 (2) : 88.
4. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н., Саушкин С.А. Результаты цитогенетического и иммунологического обследования пораженных дерматофитией вахтовых рабочих нефтегазовых предприятий севера Сибири // Успехи медицинской микологии. 2016; 3 : 105-109.
5. Кукушкина С.В. Дерматофитии как поликлинические микозы/ Кукушкина С.В. // Успехи медицинской микологии - 2013; 11:16.
6. Липницкий А.В., Гришина М.А. Особо опасные микозы вне эндемических очагов / Липницкий А.В., Гришина М.А. // Успехи медицинской микологии. – 2013; 11 : 238-240.
7. Салимов Б.М., Касымов О., Мунцева С. Х. Иммунологические нарушения при онихомикозах //Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.-2016; 2 : 89-93.
8. Соколова Т.В. Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии// РМЖ.-2014; 8 : 571-576.
9. Федотов В. П., Макаручук А. А., Носонова А. В. Отечественный антимикотик дитиомикоцид в наружной терапии дерматомикозов // ДВКС. 2012; 3 : 268.
10. Фролова О.П., Новоселова О.А. Микозы как вторичные заболевания Вич-инфекции / Фролова О.П., Новоселова О.А. // Успехи медицинской микологии. – 2013; 11 : 222-224.
11. Яковлев А. Б. Эпидермодермальные микозы кожи в практике дерматолога / Яковлев А. Б. // Лечащий врач. - 2012; 5 : 53.
12. Elgart G.W. Подкожные (глубокие) микозы/ Elgart G.W.// Вестник последипломного медицинского образования. – 2015; 1 : 47-48.
13. Ginter-Hanselmayer G., Weger W., Ilkit M., Smolle Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns. //Mycoses. 2007; 50 (2): 6—13.
14. Basak S., Ghosh D., Mukherjee M., J. A short study on superficial mycoses with evaluation of topical antifungal agents in a tertiary care hospital // Mycopathol. research. – 2013; 51 (2) : 301–305.

СОСТОЯНИЕ ИММУНО-ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗООАНТРОПОНОЗНЫХ ТРИХОФИТИЯХ КОЖИ

Рахматов А.Б., Икрамова Н.Д.

Резюме. В данной статье дана оценка отдельных фенотипов иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+), уровню цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, β , γ - ИФН, ФНО-) и рассмотрена их роль в клиническом течении зооантропонозной трихофитии кожи.

Ключевые слова: трихофития, иммунология, цитокины