

УДК 616.5:616-053.2:632.938

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ВТОРИЧНОЙ КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Хаертдинова Л.А., ²Маланичева Т.Г.

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: khaertdinova@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: imalanichev@mail.ru

Проведено углубленное изучение изменений со стороны различных звеньев иммунной системы детей, страдающих atopическим дерматитом, ассоциированным с грибами рода *Candida*. Изучение показателей клеточного звена иммунитета выявило достоверное снижение относительного ($p < 0,01$) и абсолютного количества CD3+Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), а также CD4+Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) и соотношения CD4+/CD8+ ($p < 0,001$). При анализе показателей гуморального звена иммунитета выявлено достоверное повышение уровня Ig M ($p < 0,05$) и количества ЦИК ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение ФЧ ($p < 0,01$) и ФИ ($p < 0,001$), повышение спонтанного НСТ-теста ($p < 0,01$) и снижение индуцированного НСТ-теста ($p < 0,001$). У детей, страдающих atopическим дерматитом, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявлены достоверные обратные корреляционные связи между концентрацией циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови и относительным количеством CD4+ Т-лимфоцитов ($r = 0,74$; $p < 0,05$), соотношением CD4+/CD8+ ($r = 0,81$; $p < 0,05$), индуцированным НСТ-тестом ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и фагоцитарным индексом ($r = 0,67$; $p < 0,05$). Выявленные изменения показателей иммунного статуса при atopическом дерматите у детей, осложненном кандидозной инфекцией, свидетельствуют о развитии вторичной иммунной недостаточности и являются показанием для включения в состав комплексного лечения иммунокорректирующей терапии, направленной на стимуляцию Т-клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Ключевые слова: atopический дерматит, грибковая инфекция, иммунологические нарушения

IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS COMPLICATED BY SECONDARY CANDIDA INFECTION

¹Khaertdinova L.A., ²Malanicheva T.G.

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, e-mail: khaertdinova@mail.ru;

²Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: imalanichev@mail.ru

A thorough study of the changes from different parts of the immune system in children with atopic dermatitis associated with fungi of the genus *Candida*. The study of cellular immunity has revealed a significant reduction in the relative ($p < 0,01$) and the absolute number of CD3 + T lymphocytes ($p < 0,05$) and CD4 + T-lymphocytes ($p < 0,001$) and the ratio of CD4 + / CD8 + ($p < 0,001$). In the analysis of humoral immunity revealed a significant increase in the level of Ig M ($p < 0,05$) and the number of CEC ($p < 0,05$). FCH was found a significant decrease ($p < 0,01$) and FI ($p < 0,001$) increase in spontaneous NBT-test ($p < 0,01$) and reduced induced NBT-test ($p < 0,001$). In children with atopic dermatitis associated with fungi of the genus *Candida*, revealed significant inverse correlation between the concentration of circulating *Candida* antigen in the serum and the relative number of CD4 + T-lymphocytes ($r = 0,74$; $p < 0,05$), the ratio of CD4 + / CD8 + ($r = 0,81$; $p < 0,05$) induced NBT-test ($r = 0,65$; $p < 0,05$) and phagocytic index ($r = 0,67$; $p < 0,05$). The revealed changes of immunological status in atopic dermatitis in children complicated by *Candida* infection, according to the development of secondary immune deficiency and are a indication for inclusion in the comprehensive treatment of immunotherapy designed to stimulate T-cell immunity and the phagocytic activity of neutrophils.

Keywords: atopic dermatitis, fungal infection, immunological disorders

Иммунодефицит является ключевым моментом в патогенезе грибковой инфекции, проявляющийся на любом этапе заболевания – от начальных моментов адгезивных взаимодействий грибов с эпителием до развития гематогенной диссеминации. Инвазии грибов в эпителий, их дальнейшему распространению в тканях организма и диссеминации препятствуют клеточные и тканевые реакции. Известно, что основным звеном в иммунодепрессии при грибковой инфекции является несостоятельность клеточного иммунитета и, в первую очередь, нейтрофильных гранулоцитов [1, 2]. Отмечается их количественная недостаточность, сниже-

ние активности миграции в очаги воспаления, имеется дефект фагоцитарной и фунгицидной функции этих клеток [1, 2, 3, 4]. В процессе избавления организма от грибов рода *Candida* основную работу выполняют макрофаги и нейтрофилы за счет рецепторов на их поверхности или опосредованно, как у нейтрофилов с участием опсонин. Уничтожение фагоцитированных грибов рода *Candida* обеспечивается системами кислородных радикалов, оксида азота и неокислительными механизмами. Система реактивных производных кислорода, к которым относятся супер-оксид анион O_2^- , перекись водорода и активный гидроксильный ради-

кал –ОН, являются мощным и универсальным механизмом уничтожения грибов [5].

Цель исследования: углубленное изучение изменений со стороны различных звеньев иммунной системы детей при atopическом дерматите, ассоциированном с грибами рода *Candida*.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное иммунологическое обследование у 40 детей с atopическим дерматитом, осложненным кандидозной инфекцией, которые составили основную группу. В группу сравнения вошли 35 детей с atopическим дерматитом, имеющие несложненное течение болезни. Различия по возрасту и тяжести течения между сравниваемыми группами статистически не значимы.

Комплексное иммунологическое обследование включало оценку:

– показателей клеточного звена иммунитета (относительное и абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ Т-лимфоцитов и CD19+ В-лимфоциты соотношение CD4+/CD8+);

– гуморального звена (Ig A, Ig G, Ig M, общий Ig E, ЦИК);

– фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, НСТ – тест спонтанный, НСТ – тест стимулированный).

Результаты исследования и их обсуждение

Определены средние значения иммунологических показателей в обследуемой группе, группе сравнения и контрольной группе.

Анализ данных показал, что у больных atopическим дерматитом, осложненным кандидозной инфекцией, в отличие от группы сравнения, выявлены более глубокие изменения со стороны показателей клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета при осложненном atopическом дерматите кандидозной инфекцией у детей

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
CD3+ %	58,6 ± 2,2**	67,2 ± 1,8
CD3+ 10 ⁹ /л	0,82 ± 0,22*	1,03 ± 0,16
CD4+ %	29,2 ± 1,1***	36,8 ± 1,0
CD4+ 10 ⁹ /л	0,58 ± 0,1***	0,72 ± 0,19
CD8+, %	19,4 ± 2,5	16,4 ± 2,3
CD8+ 10 ⁹ /л	0,8 ± 0,16	0,78 ± 0,22
CD4+/CD8+	1,45 ± 0,1***	2,2 ± 0,1
CD56+ %	20,1 ± 1,8	22,3 ± 1,5
CD19+ %	12,8 ± 1,4	15,2 ± 0,9

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Изучение показателей клеточного звена иммунитета у основной группы выявило достоверное снижение относительного ($p < 0,01$) и абсолютного количества CD3+ Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), а также CD4+ Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) и соотношения CD4+/CD8+ ($p < 0,001$). В целом, у детей основной группы снижение общего количества Т-лимфоцитов (< 60% относительного и $0,8 \cdot 10^9$ /л абсолютного количества) произошло за счет Т-хелперов (< 30% относительного и $0,6 \cdot 10^9$ /л абсолютного количества) и соотношения CD4+/CD8+ (< 1,5) и отмечалось в 65,6% случаев. Тогда как в группе сравнения – только у 5,7% ($p < 0,001$).

При анализе показателей гуморального звена иммунитета у детей, страдающих atopическим дерматитом, осложненным вторичной кандидозной инфекцией, по сравнению с несложненными формами заболевания (табл. 2), выявлено достоверное повышение уровня Ig M ($p < 0,05$) и количества ЦИК ($p < 0,05$), что может быть связано со стимуляцией гуморального звена иммунитета циркулирующим кандидозным антигеном.

Таблица 2

Показатели гуморального звена иммунитета при atopическом дерматите, осложненном кандидозной инфекцией у детей

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Ig A г/л	0,81 ± 0,6	0,87 ± 0,5
Ig G г/л	7,2 ± 1,0	7,7 ± 0,3
Ig M г/л	2,6 ± 0,22*	1,8 ± 0,24
ЦИК ед. оп. пл.	0,053 ± 0,005*	0,046 ± 0,005
Общий Ig E КЕд	370,0 ± 24,8	375,5 ± 26,3

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Выраженные изменения установлены при анализе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 3). Так, у пациентов с atopическим дерматитом, осложненным кандидозной инфекцией, в отличие от группы сравнения, отмечалось достоверное снижение ФЧ ($p < 0,01$) и ФИ ($p < 0,001$). Отмечено также повышение спонтанного НСТ-теста ($p < 0,01$) и снижение индуцированного НСТ-теста ($p < 0,001$). Активация спонтанного НСТ-теста, вероятно, обусловлена мощной антигенной стимуляцией полиморфноядерных лейкоцитов в условиях

кандидозной антигенемии. Снижение индуцированного НСТ-теста, вероятно, связано со стойким угнетением активности нейтрофильного гранулоцита. Нейтрофилы становятся не в состоянии метаболизировать свой эффекторный потенциал и активно отвечать развитием «респираторного взрыва» наработкой активных форм кислорода.

Таблица 3

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с атопическим дерматитом, осложненным кандидозной инфекцией

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
ФИ%	35,2 ± 1,4***	59,3 ± 3,4
ФЧ%	2,92 ± 0,11**	3,46 ± 0,12
НСТ спонтанный %	25,2 ± 1,3**	20,6 ± 1,2
НСТ стимулированный %	36,3 ± 1,6***	58,3 ± 2,2

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Таким образом, отмечается нарушение способности к восстановлению НСТ, совпадающее с патологией кислородозависимых механизмов биоцидности. В связи с этим НСТ-тест рассматривается как цитохимический критерий готовности к завершеному фагоцитозу. Кроме того, расстройство функциональной активности нейтрофилов может явиться одной из причин замедленного выведения циркулирующих иммунных комплексов и их накопления, которое отмечено в условиях кандидозной инфекции. Это подтверждает выявленная корреляционная связь между значениями стимулированного НСТ-теста и уровнем ЦИК ($r = 0,72$, $p < 0,05$). Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что у больных с атопическим дерматитом, осложненным микотической инфекцией, отмечается выраженное угнетение функциональной активности нейтрофилов с нарушением метаболического потенциала и функционального резерва клетки и формирования депрессии нейтрофильных фагоцитов.

В целом, у больных с атопическим дерматитом, осложненным кандидозной инфекцией, фагоцитарные дисфункции имели место в 82,8% случаев, а в контрольной группе – в 9,5% ($p < 0,001$). Сочетанное угнетение Т-клеточного звена иммунитета и фагоцитарные дисфункции имели место у 54,7% пациентов, а в группе сравнения только у 1,5%.

Итак, можно предположить, что в основе развития кандидозной инфекции у больных с атопическим дерматитом лежат нарушения клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. Это проявляется в снижении общего количества Т-лимфоцитов за счет хелперной субпопуляции и фагоцитарными дисфункциями, проявляющимися угнетением ФИ, ФЧ и индуцированного НСТ-теста. В условиях инвазивности процесса и наличия циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови происходит угнетение функциональной активности нейтрофильного гранулоцита, проявляющееся в снижении интенсивности фагоцитоза на всех этапах.

Проведенные клинко-иммунологические параллели при осложненном микотической инфекцией атопическом дерматите у детей показали, что выраженные изменения со стороны иммунологических показателей сопровождаются клиническими признаками иммунной недостаточности. У всех наблюдаемых больных отмечается хроническое рецидивирующее течение атопического дерматита с неполными ремиссиями и устойчивостью к традиционному лечению. У 70,3% больных имел место сочетанный кандидоз кожи и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, у 18,7% – повторный фурункулез кожи, у 15,6% – герпетическая инфекция, а у 26,5% – вялотекущие заболевания ЛОР-органов.

У детей, страдающих атопическим дерматитом, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявлены достоверные обратные корреляционные связи между концентрацией циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови и относительным количеством CD4+ Т-лимфоцитов ($r = 0,74$; $p < 0,05$), соотношением CD4+/CD8+ ($r = 0,81$; $p < 0,05$), индуцированным НСТ-тестом ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и фагоцитарным индексом ($r = 0,67$; $p < 0,05$), то есть, чем выше уровень кандидозной антигенемии, тем ниже значение данных параметров иммунограммы.

Наличие циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови является показателем активности микотического процесса, так как, в отличие от бактериальных антигенов и антител, он быстро элиминируется из организма [3]. Поэтому выявление взаимосвязей между уровнем антигена *Candida* и содержанием Т-хелперов, значением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), показателями индуцированного НСТ-теста и фагоцитарного индекса позволяют рассматривать данные параметры в качестве иммунологических марке-

ров развития инвазивной кандидозной инфекции при atopическом дерматите.

На основании выявленных изменений со стороны показателей иммунного статуса можно предполагать, что у больных atopическим дерматитом, осложненным инвазивной кандидозной инфекцией, имеет место вторичная иммунная недостаточность (ВИН). При этом в 84,3% случаев отмечается вторичная иммунологическая недостаточность с клиническими признаками нарушения системы иммунитета в сочетании с изменениями иммунного статуса. Из них у 54,7% по уровню поломки имеют место сочетанные нарушения клеточного звена иммунитета (снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, уменьшения соотношения CD4+/CD8+) и системы фагоцитов (снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и индуцированного НСТ-теста). Тогда как у 18,7% детей выявляются изолированные нарушения со стороны системы фагоцитов, а у 10,9% – Т-клеточного звена иммунитета.

У 15,6% обследованных пациентов с atopическим дерматитом, имеющих кандидозную инфекцию, выявлены только клинические признаки нарушения иммунной системы, без обнаружения существенных изменений лабораторных показателей (хроническое рецидивирующее течение atopического дерматита, неполное выздоровление, неустойчивые ремиссии, рефрактерность к традиционному лечению, необычность возбудителя – *Candida albicans*, сочетанный кандидоз кожи и слизистых оболочек). У данной группы больных отмечалась компенсированная форма вторичной иммунной недостаточности. Из них у 5 пациентов (7,8%) отмечалась только колонизация кожи и слизистых оболочек без инвазивности процесса, а у 5 больных (7,8%) определялся низкий уровень циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови (10^{-9} – 10^{-8} мг/мл).

Выводы

Выявленные изменения показателей иммунного статуса при atopическом дерматите у детей, осложненном кандидозной инфекцией, свидетельствуют о развитии вторичной иммунной недостаточности, что явля-

ется показанием для включения в состав комплексного лечения иммунокорректирующей терапии, направленной на стимуляцию Т-клеточного иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Список литературы

- 1/ Лебедева Т.Н., Чернопятова Р.М., Мирзабалаева А.К. Некоторые показатели гуморального иммунного ответа при кандидозе // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – №2. – С. 58.
- 2/ Сардыко Н.В. Функциональная активность Т-лимфоцитов при кандидозе // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1992. – №4. – С. 66–70.
3. Сергеев А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: «Триада-Х», 2001. – 472 с.
4. Beno D.W., Stever A.G., Mathews H.L. Growth in inhibition of *Candida albicans* hyphae by CD8+ lymphocytes // J. Immunol. – 1995. – Vol. 15 – P. 5273–5281.
5. Takao S., Smith E.H., Wang D., Chan C.K. et al. Role of reactive oxygen metabolites in murine peritoneal macrophage phagocytosis and phagocytic killing // Am. J. Physiol. – 1996. – Vol. 271:4. – P. 1278–1284.

References

1. Lebedeva T.N., Chernopyatova R.M., Mirzabalaeva A.K. *Nekotoryy pokazateli gumoralnogo immunnogo otveta pri kandidoze*. Problems of medical mikologii, 2002. no 2. pp. 58.
2. Sardyk N.V. *Functionalnay aktivnost T-limfocytov pri kandidoze*.-Journal of Microbiology Epidemiology and immunobiology, 1992. no 4. pp. 66–70
3. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. *Kandidoz. Priroda infekcii, mehanizmu agressii i lecenie*. [Candidiasis. The nature of infection, the mechanisms of aggression and defense, laboratory diagnosis, clinical features and treatment]. Moscow, «Triada-X», 2001. 472 p.
4. Beno D.W., Stever A.G., Mathews H.L. Growth in inhibition of *Candida albicans* hyphae by CD8 + lymphocytes // J. Immunol. 1995. Vol. 15 . pp. 5273–5281.
5. Takao S., Smith E.H., Wang D., Chan C.K. et al. Role of reactive oxygen metabolites in murine peritoneal macrophage phagocytosis and phagocytic killing // Am. J. Physiol. 1996. Vol.271: 4. pp. 1278–1284.

Рецензенты:

Файзуллина Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань;

Хакимова Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.