

Общий анализ мочи от 12.07.14 без патологических изменений.

Ребенок выписан 14.07.14 в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, дерматолога, кардиолога. Масса тела при выписке 5060 г, температура тела 36,7°C; группа здоровья III; группа риска 3,4. При выписке рекомендовано: грудное вскармливание, наблюдение педиатра и дерматолога, ретинола пальмитат 5 капель 2 раза внутрь постоянно, обработка кожи мазью D-Пантенол 3 раза в день, физиогель интенсив крем 1 раз в день, наблюдение кардиолога, ЭхоКС 1 раз в 3 мес, мальтофер 5 капель 3 раза внутрь в течение 1 мес, контроль гемограммы через 2 нед.

Врожденный ихтиоз является гетерогенным по своим формам генетическим заболеванием, которое даже при самом легком течении оказывает определенные негативные последствия на организм человека, а в тяжелых случаях приводит к инвалидности и летальному исходу. Прогноз зависит от тяжести процесса и времени начала лечения. Необходимо проведение диспансерного наблюдения с периодическим ежегодным противорецидивным лечением, систематическое применение жирных кремов и мазей для обеспечения состояния длительной ремиссии.

Учитывая редкую встречаемость данной патологии, следует говорить о необходимости повышения диагностической настороженности в отношении врожденного ихтиоза, целесообразно проводить пренатальное медико-генетическое консультирование семей, особенно с отягощенным наследственным анамнезом.

© ШАРАФУТДИНОВА Л.А., ЛОМОНОСОВ К.М., 2015
УДК 616.5-003.85-092:612.017.1]-078.33

Иммунные аспекты сегментарного и несегментарного витилиго

Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

Проведена оценка особенностей иммунного статуса у больных сегментарным (СВ) и несегментарным витилиго (НСВ), а также у здоровых людей, выявлены статистически значимые различия между больными двух клинических форм. Установлен дисбаланс в клеточном звене иммунитета у больных НСВ, характеризующийся более выраженным снижением показателей Т-лимфоцитов и Т-хелперов наряду с повышенной супрессивной активностью. Кроме того, у больных НСВ выявлено статистически значимое повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и снижение нулевых клеток по сравнению с показателями больных СВ и контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о различных патогенетических механизмах, приводящих к деструкции меланоцитов у больных СВ и НСВ.

Ключевые слова: витилиго; иммунные нарушения; популяции лимфоцитов.

Для цитирования: Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. Иммунные аспекты сегментарного и несегментарного витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(2): 44–46.

IMMUNE ASPECTS OF SEGMENTARY AND NONSEGMENTARY VITILIGO

Sharafutdinova L.A., Lomonosov K.M.

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The immune status was evaluated in patients with segmentary (SV) and nonsegmentary (NSV) vitiligo and normal subjects. Significant differences were detected between the patients with the two clinical forms. Cellular immunity imbalance was detected in NSV patients: a more marked reduction of T-lymphocytes and T-helpers paralleled by high suppressor activity. In addition, these patients developed a significant increase in the levels of circulating immune complexes and a reduction of the zero cell levels in comparison with SV patients and controls. The results indicated that different pathogenetic mechanisms led to melanocyte destruction in SV and NSV patients.

Key words: vitiligo; immune disorders; lymphocyte populations.

Citation: *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(2): 44–46. (in Russ.)

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Панкратов В.Г. *Дерматология*. Минск: БГМУ; 2008. [Pankratov V.G. *Dermatology*. Minsk: BGMU; 2008]. (in Russian)
2. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. *Дерматология по Томасу Фицпатрику: атлас-справочник*. Пер. с англ. М.: Практика; 2007: 118–30. [Wolff K., Johnson R., Suurmond D. *Clinical Dermatology by Thomas Fitzpatrick. Color Atlas and Synopsis*. Transl. from Engl. Moscow: Practice; 2007: 118–30]. (in Russian)
3. DiGiovanna J.J., Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am. J. Dermatol.* 2003; 4(2):81–95.
4. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999. [Fitzpatrick T., Johnson R., Wolff K., Polano M., Suurmond D. *Dermatology. Color Atlas and Synopsis*. Transl. from Engl. Moscow: Praktika; 1999]. (in Russian)
5. Мордовцев В. Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. *Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас*. М.: Наука; 2004. [Mordovtsev V.N., Mordovtseva V.V., Mordovtseva V.V. *Genetic diseases and malformations of skin (atlas)*. Moscow: Nauka; 2004]. (in Russian)
6. Christiano A.M. Frontiers in keratodermas: pushing the envelope. *Trends Genet.* 1997; 13(6): 227–32.
7. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. *Кожные и венерические болезни*. М.: Медицина; 1999. т. 2. [Skripkin Yu.K., Mordovtsev V.N. *Skin and venereal diseases*. М.: Meditsine; 1999. vol. 2]. (in Russian)
8. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. *Генетически обусловленная патология кожи*. Ростов-на-Дону: РГУ; 1990. [Suvorova K.N., Antonyev A.A., Grebennikov V.A. *Genetically caused skin pathology*. Rostov-on-Don: RSU; 1990]. (in Russian)
9. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. *Клиническая дерматовенерология*. М.: GEOTAP-Медиа; 2009. т.2 [Skripkin Yu.K., Butov Yu.S. *Clinical dermatovenereology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. vol. 2]. (in Russian)

Поступила 22.11.14
Received 22.11.14

Пристальное внимание дерматологов к витилиго объясняется широкой распространенностью этой патологии, а также отсутствием однозначно принятой теории ее возникновения и развития. Несмотря на уже известные многочисленные этиологические факторы, не выяснены их взаимосвязи и роль в механизме развития витилиго [1].

До настоящего времени в литературе нет общепринятой классификации витилиго на основе новых научных данных, которая обеспечила бы сопоставимость дифференциально-диагностических критериев и клинических форм заболевания [2].

В настоящее время в зарубежной литературе выделяют два основных подтипа витилиго: сегментарное (СВ) и несегментарное витилиго (НСВ), в основу которых положен принцип выделения индивидуального клинического течения. Высказывают предположения, что оба типа различаются отдельными механизмами развития, описанными как аутоиммунное и адренергическое витилиго [3].

Возникновение очагов депигментации рассматривают как результат неадекватной активации клеточного звена иммунитета в виде выработки аутоантител как к меланоцитам, так и к меланинсодержащим структурам [4]. Установлены изменения как общего числа Т-лимфоцитов, так и их субпопуляций, в дальнейшем способствующие выработке цитокинов [5, 6]. Систематизированы особенности иммунного ответа у больных витилиго в зависимости от течения, стадии и активности витилигинозного процесса, однако единой точки зрения на значение иммунологических сдвигов при различных клинических формах до сих пор не выработано, отсутствуют дифференцированные схемы лечения заболевания.

По мнению ряда авторов [2, 3], основная этиопатогенетическая роль в развитии НСВ отводится аутоиммунной теории. Недавно появились сведения об увеличении количества Т-клеток в крови и в поврежденной коже у больных СВ, что также дает основание предполагать значение иммунологических механизмов в возникновении этой формы витилиго [2]. При изучении субпопуляций Т-лимфоцитов у больных СВ I. Lin и соавт. [7] обнаружили значительное снижение концентрации Т-хелперов (CD4⁺) и увеличение зрелых Т-клеток (CD3⁺ CD19) и натуральных киллеров (CD16⁺ CD56⁺) по сравнению с аналогичными показателями здоровой группы. Также у них было отмечено снижение соотношения показателей Т-хелперы/Т-индукторы (CD3⁺ CD4⁺) и Т-супрессоры/Т-цитотоксические (CD3⁺ CD8⁺).

При сравнении двух клинических форм витилиго установлено, что у больных НСВ сильнее выражен дефицит в Т-системе иммунитета на фоне снижения Т-супрессорной активности, что свидетельствует о более глубоких нарушениях и напряженности в работе системы иммунитета [8]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях R. Halder и соавт. [9], N. Mozzanica [10]. Оценка иммунорегуляторного индекса, свидетельствующего о неадекватности иммунной реакции, показала значительное его снижение у больных витилиго, но при этом различий в группах больных СВ и НСВ не наблюдалось [11].

Таким образом, имеющиеся сведения по иммунопатологическим компонентам развития СВ и НСВ ограничены

и противоречивы. Цель исследования – проведение расширенного анализа иммунологического статуса больных СВ и НСВ.

Материалы и методы

Обследовано 40 больных с двумя клиническими формами витилиго в возрасте от 18 до 56 лет, из них 20 больных СВ (13 женщин и 7 мужчин) и 20 – НСВ (11 женщин и 9 мужчин). Контрольную группу составили 20 здоровых людей, схожих по полу и возрасту с обследованными больными.

Большинство (80%) больных СВ дебют заболевания имели в возрасте до 30 лет, в то время как у больных НСВ начало заболевания почти с одинаковой частотой констатировано во всех возрастных группах.

У больных СВ депигментированные пятна имели неправильные очертания, располагались асимметрично в зонах иннервации одного или нескольких спинно-мозговых сегментов. У больных НСВ почти во всех случаях наблюдалось симметричное расположение патологических очагов, и только у 3 больных процесс имел асимметричный характер. Пятна местами сливались. Из общего числа больных НСВ у 65% отмечалась акрофациальная форма (с поражением дистальных отделов конечностей и лица), у 15% - фокальная (одно или несколько пятен, расположенных в одной области кожного покрова), у 20% - вульгарная (симметрично расположенные множественные депигментированные пятна на различных участках кожного покрова). У 89% больных СВ заболевание прогрессировало в течение короткого времени и к моменту обследования приобретало стабильный характер. У 69% больных НСВ отмечался дальнейший рост очагов депигментации.

Определение субпопуляций лимфоцитов у больных витилиго проводили методом проточной цитофлюорометрии с использованием моноклональных антител к различным маркерам лимфоцитов. Материалом для исследования была взята натощак венозная кровь, собранная в пробирки Vacutainer с гепарином или ЭДТА и хранившаяся не более 6 ч при комнатной температуре. Венозную кровь инкубировали с моноклональными антителами (100 мкл крови + 20 мкл флюоресцентномеченных антител) в течение 20 мин при температуре 4°C. Далее добавляли лизирующий рабочий буфер (BD FACS lysing solution, "BD Bioscience"). После инкубации в течение 10 мин клетки отмывали (300g, 5 мин при температуре 4°C) избытком забуференного фосфатами физиологического раствора. Полученный осадок отмывали раствором CellWash и фиксировали в 0,5 мл растворе BD CellFIX. Клетки анализировали не позднее 24 ч после фиксации. Результаты представляли в качестве среднего значения. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 5.5 (StatSoft, США). Различия $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

В таблице приведен популяционный состав лимфоцитов у больных различными формами витилиго, где видны статистически значимые различия иммунологических показателей от контрольных значений и различия между больными двух клинических форм.

В обеих группах больных витилиго отмечено статистически значимое снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов по сравнению с аналогичными данными контрольной группы. В субпопуляции Т-лимфоцитов у 34 (85%) обследованных больных витилиго выявлено снижение содержания Т-хелперов (CD4) наряду с повышением содержания Т-супрессоров, снижение иммунорегуляторного индекса, определяемого по соотношению Т-супрессоров и Т-хелперов. Содержание в крови Т-лимфоцитов, а также Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток у больных СВ оказалось измененным по сравнению с аналогичными показателями больных НСВ.

У большинства больных СВ в отличие от больных НСВ наблюдались незначительные изменения изученных показателей, хотя и прослеживалась тенденция к снижению содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышению содержания Т-супрессоров. У больных НСВ дисбаланс

Сведения об авторах:

Шарафутдинова Люция Анваровна, аспирант; Ломоносов Константин Михайлович, доктор мед. наук, профессор (lamclinic@yandex.ru).

Corresponding author:

Lomonosov Konstantin, MD, PhD, DSc, prof. (lamclinic@yandex.ru).

Популяционный состав лимфоцитов у больных различными формами витилиго

Иммунологический показатель	Группа контроля (n = 20)		Больные СВ (n = 20)		Больные НСВ (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), кл/мкл*	1085 ± 237,3	72,2 ± 8,1	1112,4 ± 416,5	71,2 ± 6,0	1648,4 ± 312,2	68,5 ± 6,1
Т-хелперы (CD4 ⁺), кл/мкл*	722,8 ± 159,6	41,4 ± 6,3	788,3 ± 166,5	40,8 ± 2,1	1046,3 ± 164,5	39,2 ± 3,0
Т-супрессоры (CD8 ⁺), кл/мкл*	505,2 ± 55,8	29,4 ± 5,2	699,6 ± 170,5	27,9 ± 3,2	644,1 ± 23,4	26,5 ± 5,4
Иммунорегуляторный индекс (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)*	1,68 ± 0,4		1,67 ± 0,9		1,66 ± 0,6	
В-лимфоциты (CD19 ⁺), кл/мкл	196 ± 89,5	10,9 ± 2,1	199 ± 57,3	9,1 ± 2,7	202,4 ± 92,0	8,9 ± 2,9
Нулевые клетки (CD3 ⁺ 16 ⁺ /56 ⁺), кл/мкл*	512,7 ± 29,3	15,1 ± 3,1	500 ± 17,9	13,9 ± 2,7	228,4 ± 44,7	9,4 ± 3,2
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.*	10,6 ± 0,66		9,8 ± 0,72		15,2 ± 0,9	

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия между показателями групп статистически значимы.

в клеточном звене иммунитета характеризовался более выраженным снижением показателей Т-лимфоцитов и Т-хелперов наряду с повышенной супрессивной активностью. Кроме того, у 17 (85%) больных НСВ выявлено статистически значимое повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с аналогичным показателем у больных СВ и контрольной группы. Подобные изменения можно интерпретировать как результат нарушения иммунного ответа на продолжительное антигенное раздражение, или как результат истощения иммунокомпетентных клеток и изменения их адекватных реакций, чего не наблюдалось у больных СВ.

Субпопуляция В-лимфоцитов (CD19⁺) у больных НСВ оказалась статистически значимо выше, чем у больных СВ, однако значения показателей находились в пределах допустимых колебаний.

Содержание нулевых клеток (CD3⁺16⁺/56⁺), осуществляющих процесс пролиферации и цитодифференцировки, у больных СВ было в пределах контрольных значений, у больных НСВ снижено в 2 раза по сравнению с нормой.

Обсуждение

Анализируя количественные взаимоотношения различных субпопуляций лимфоцитов, можно отметить, что при НСВ тяжелое клиническое течение в виде распространенного процесса и постоянного прогрессирования сочетается с более выраженными изменениями в количественном балансе иммунокомпетентных клеток. Особый характер иммунных нарушений в зависимости от клинической формы, очевидно, связан с различными патогенетическими механизмами, которые впоследствии активируют иммунные и воспалительные реакции, приводящие к деструкции меланоцитов, как у больных СВ, так и у больных НСВ [12, 13]. Иммунный дисбаланс при СВ, возможно, связан с усиленным функционированием симпатно-адреналовой системы, так как известно, что симпатические регуляторные влияния повышают уровень иммунологического реагирования [13–15]. Высказывают предположение об аутоиммунной природе СВ, на что указывают 10–12% случаев ассоциации СВ с аутоиммунными заболеваниями [12, 13]. Описаны случаи ассоциации СВ с алопецией и псориазом [13], синдромом дистрофии 20 ногтей у 2 больных [16], красным плоским лишаем, где пятна локализовались непосредственно в очагах депигментации [17], а также со склеродермией [18]. Подобного рода ассоциации могут быть объяснены участием в патогенезе этих заболеваний CD8⁺ аутореактивных Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в аутоиммунных заболеваниях.

Таким образом, механизм депигментации обеспечивается организованными определенным образом и сопод-

чиненными между собой системами, где важная роль принадлежит иммунной системе. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке обоснованных дифференцированных подходов к лечению этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Huggins R.H., Schwartz R.A., Janniger C.K. Vitiligo. *Acta Dermatovenol. Alp. Pannonica Adriat.* 2005; 14(4): 137–42.
- van Geel N., De Lille S., Vandenhoute S., Gauthier Y., Mollet I., Brochez L., Lambert J. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(6): 673–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03847.x.
- Ахмедов К.Р. *Белье пятна кожи*. Ташкент: Наука и технология; 2012. [Akhmedov K.R. *White patches of skin*. Tashkent: Nauka i tekhnologii; 2012]. (in Russian)
- Haug M., Dannecker L., Schepp C.P., Kwok W.W., Wernet D., Buckner J.H., et al. The heat shock protein Hsp70 enhances antigen-specific proliferation of human CD4⁺ memory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35(11): 3163–72.
- Naughton G.K., Eisinger M., Bystryn J.C. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J. Exp. Med.* 1983; 158(1): 246–51.
- Li Y.L., Yu C.L., Yu H.S. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115(6): 969–73.
- Lin I.C., Chen Y.F., Li S.Y., Yang P.Y. Imbalance of peripheral leukocyte and lymphocyte subpopulations in segmental vitiligo in Taiwanese. *J. Dermatol. Sci.* 2003; 33(3): 189–91.
- Hann S.K., Park Y.K., Chung K.Y., Kim H.I., Im S., Won J.H. Peripheral blood lymphocyte imbalance in Koreans with active vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 1993; 32(4): 286–9.
- Halder R.M., Walters C.S., Johnson B.A., Chakrabarti S.G. & Kenney J.A. Aberrations in T lymphocytes and natural killer cells in vitiligo: a flow cytometric study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14(5, Pt 1): 733–7.
- Mozzanica N., Frigerio U., Finzi A.F., Cattaneo A., Negri M., Scaglione F., et al. T cell subpopulations in vitiligo: a chronobiologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22(2, Pt 1): 223–30.
- Gunduz K., Ozturk G., Terzioglu E., Sebik F. T cell subpopulations and IL-2R in vitiligo. *J. Dermatol.* 2004; 31(2): 94–7.
- Khaitan B.K., Kathuria S., Ramam M. A descriptive study to characterize segmental vitiligo. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012; 78(6): 715–21. doi: 10.4103/0378-6323.102362.
- van Geel N., Mollet I., Brochez L., Dutré M., De Schepper S., Verhaeghe E., et al. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 240–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10650.x.
- Zaki M., Elbatrawy A.N. Catecholamine level and its relation to anxiety and depression in patients with vitiligo. *J. Egypt. Women Dermatol. Soc.* 2009; 6(2): 74–9.
- Dhabbar F.S., Miller A.H., Stein M., McEwen B.S., Spencer R.L. Diurnal and acute stress-induced changes in distribution of peripheral blood leukocyte subpopulations. *Brain. Behav. Immun.* 1994; 8(1): 66–79.
- Rajashakar T.S., Singh G., Rajkumar V. Segmental vitiligo and twenty-nail dystrophy: an unusual association. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008; 74(6): 661–2.
- Sardana K., Sharma R.C., Koranne R.V., Mahajan S. An interesting case of colocalization of segmental lichen planus and vitiligo in a 14-year-old boy. *Int. J. Dermatol.* 2002; 41(8): 508–9.
- Bonifati C., Impara G., Morrone A., Pietrangeli A., Carducci M. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20(1): 63–5.

Поступила 18.01.15
Received 18.01.15