

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМЫ

В. Ю. Уджуху, Н. М. Шарова [✉], Н. Г. Короткий, Е. В. Давтян, С. В. Кукало

Кафедра дерматовенерологии, педиатрический факультет,
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Широкая распространенность, длительное хроническое течение заболевания и недостаточно изученный патогенез определяют интерес к проблеме нуммулярной экземы. Целью настоящего исследования было изучение особенностей клинического течения экземы, клинических критериев для постановки диагноза и определение роли нарушений основных систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии воспалительного процесса. С использованием высокочувствительного ИФА для определения цитокинового статуса, молекул адгезии и аффинности сывороточных антител обследован 51 больной нуммулярной экземой. Установлено, что у больных нуммулярной экземой наблюдались изменение соотношения выработки интерлейкинов с преобладанием провоспалительных вариантов, а также дисбаланс в системе иммунорегуляторных цитокинов. Обнаружен значительный рост относительного количества мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺. Выявлены нарушения естественного антибактериального иммунитета, которые обусловлены продукцией низкоаффинных сывороточных антител. Проведенная работа позволила установить критерии дифференциальной диагностики нуммулярной экземы. Определены особенности нарушений со стороны иммунного гомеостаза, касающиеся как иммунорегуляторных, так и иммуноэффektorных звеньев. Обнаруженные нарушения в системе гуморальной регуляции иммунного ответа и состоянии неспецифической резистентности у больных нуммулярной экземой имеют патогенетическое значение и определяют особенности клинического течения данного заболевания.

Ключевые слова: нуммулярная экзема, клинические проявления, интерлейкины IL-10, IL-12 и IL-17, молекулы адгезии, аффинность антител, диагностические критерии, непрямая иммунофлюоресценция

✉ Для корреспонденции: Шарова Наталья Михайловна
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; nataliasharova@inbox.ru

Статья получена: 05.02.2018 Статья принята к печати: 16.02.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.006

CLINICAL MANIFESTATIONS AND IMMUNOLOGY OF NUMMULAR ECZEMA

Udzhukhu VYu, Sharova NM [✉], Korotky NG, Davtyan EV, Kukalo SV

Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Pediatrics,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Being a relatively common chronic skin condition with understudied pathogenesis, nummular eczema captures attention of medical researchers. The aim of this work was to describe clinical manifestations of the disease, revise criteria for its accurate diagnosis and understand the role of malfunctioning components of the adaptive and innate immunities in triggering the inflammatory response. Using high-sensitivity ELISA assays, we assessed the cytokine profiles, determined the levels of adhesion molecules and the affinity of serum antibodies in 51 patients with nummular eczema. The immune profiles of the patients were dominated by proinflammatory interleukins, being deficient in regulatory cytokines. The relative abundance of mononuclear CD50⁺ and CD54⁺ cells was increased. Natural antibacterial immunity was weakened by the production of low-affinity serum antibodies. Based on our findings, we have established criteria for the differential diagnosis of nummular eczema and described a contribution of both regulatory and effector immunity components to the abnormal immune homeostasis. We conclude that the discovered defects of the humoral regulation and non-specific resistance in patients with nummular eczema are pathogenic and determine the course of the disease.

Keywords: nummular eczema, clinical manifestations, interleukins, IL-10, IL-12, IL-17, proinflammatory cytokines, adhesion molecules, antibody affinity, diagnostic criteria, indirect immunofluorescence

✉ Correspondence should be addressed: Natalia Sharova
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; nataliasharova@inbox.ru

Received: 05.02.2018 Accepted: 16.02.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.006

Актуальность изучения экземы обусловлена широкой распространенностью заболевания, затяжным хроническим течением, частыми, длительно протекающими рецидивами, недостаточно изученным патогенезом и сложностями выбора эффективных лечебных мероприятий [1–3]. В настоящее время многими исследователями отмечается значительный рост заболеваемости одной из разновидностей экземы — нуммулярной экземой — на фоне нарастания резистентности к стандартным методам лечения. Согласно современным взглядам, экзема считается полиэтио-

логическим заболеванием, обусловленным воздействием многочисленных экзогенных и эндогенных факторов [4–6]. В возникновении экземы и хронизации воспалительного процесса определяющую роль играют эндокринные, обменные и нейрогуморальные нарушения, а также генетическая предрасположенность [7–9]. В ряде работ выявлены нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета (угнетение иммунорегуляторного звена иммунитета, дефицит Т-супрессоров на фоне роста активности гуморального звена), что, по мнению авторов

этих исследований, имеет значение в развитии нуммулярной экземы и ее рецидивов [10–13].

Установлено также, что нуммулярная экзема нередко протекает с нарушением неспецифической резистентности и функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, комплементарной системы, усилением процессов перекисного окисления липидов и компенсаторной активации антиоксидантной системы [14, 15]. Тем не менее, цитокиновый статус у больных нуммулярной экземой практически не изучен, а единичные работы [10], посвященные данному вопросу, не дают объективного представления о состоянии системы цитокинов и ее участии в развитии патологического процесса. В этой связи представлялось актуальным исследование цитокинов провоспалительного действия (IL-17), а также регуляторных интерлейкинов (IL-10, IL-12) у больных нуммулярной экземой.

Целью работы явилось определение особенностей клинического течения нуммулярной экземы, роли нарушений интерлейкинзависимой модуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности в развитии данного дерматоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе филиала МНПЦДК Черемушкинский Департамента здравоохранения г. Москвы. Данное исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова (протокол № 164 от 17.04.2017). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения пациентов в наблюдаемую группу: лица обоих полов старше 18 лет с клиническими проявлениями нуммулярной экземы с давностью заболевания более 6 месяцев на фоне отсутствия иммуносупрессивной терапии в течение последних 6 месяцев. Критерии исключения: тяжелые хронические заболевания, туберкулез, ВИЧ, сифилис, онкологические заболевания, добровольный отказ от участия в исследовании.

Под наблюдением находился 51 больной с нуммулярной экземой (23 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 18 до 64 лет. Давность начала заболевания значительно варьировала и составляла в среднем $4,8 \pm 0,4$ года.

Первые клинические признаки нуммулярной экземы наиболее часто возникали у пациентов в возрастном интервале от 18 до 28 лет. Среди триггерных факторов наиболее часто определялись: воздействие бытовых раздражителей на кожу — у 10 (19,6%) человек, стресс — у 9 (17,6%) больных, нарушение диеты — у 6 (11,8%) пациентов. Микробная экзема выявлена у всех пациентов, причём у 44 (86,3%) больных микробная экзема носила хронический характер, часто рецидивируя. Количество рецидивов колебалось от 2 до 8 в год, а их длительность варьировала от 2–3 недель до 3-х месяцев. Клиническая картина нуммулярной экземы носила яркий, островоспалительный характер. У 21 (41,2%) пациента очаги поражения локализовались на коже верхних и нижних конечностей (тыльной стороне кистей, стоп, предплечий и голени). У остальных пациентов (58,8%) экзематозный процесс поражал обширные участки кожных покровов, включая кожу спины, плеч, боковых поверхностей туловища и живота. Заболевание обычно начиналось с появления сильно зудящих небольших четко очерченных округлых эритематозного характера очагов, на фоне которых выявлялись миллиарные папулы, папуловезикулы, пустулы, корко-чешуйки. Значительно реже у больных нуммулярной экземой появлялись микро-

везикулы, сопровождающиеся образованием серозных «колодцев» и мокнутия.

При обследовании больных с помощью иммуноферментного анализа определяли уровень IL-10, IL-12 и IL-17 в сыворотке крови. Исследования проводили с помощью иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» (Picon, Россия), шейкера «SkyLine» (ELMI, Латвия) и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия). В качестве диагностических тест-систем использовали коммерческие наборы реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Имунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии ИКО. Определение относительной аффинности антител основывалось на применении различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген–антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Содержание растворимых антигенов sCD50 и sCD54 определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Результаты выражались в условных единицах (У/мл). В качестве контроля использовали референсные значения, соответствующие среднестатистическим значениям лабораторных исследований, которые были установлены после обследования людей, не имеющих патологий. Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel (Windows). Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при вероятности более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования показали, что у больных нуммулярной экземой в периферической крови достоверно повышены концентрации уровня IL-12 (до $159,8 \pm 5,9$ пг/мл) по сравнению с референсными значениями ($32,1 \pm 2,6$ пг/мл). У всех больных выявлялось повышенное содержание IL-17 (до $6,1 \pm 1,0$ пг/мл при референсных значениях $0,22 \pm 0,1$ пг/мл). Уровень IL-10 выражено снижен (до $4,1 \pm 0,18$ пг/мл при референсных значениях $14,1 \pm 0,2$ пг/мл) (см. таблицу). Уровень антигенов sCD50 и sCD54 ($196,5 \pm 4,6$ У/мл и $31,5 \pm 2,8$ У/мл) незначительно отличался от референсных значений. Вместе с тем, относительное количество мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ (соответственно $79,8 \pm 9,9\%$ и $81,8 \pm 10,8\%$) в сыворотке крови больных нуммулярной экземой оказалось достоверно выше нормы (соответственно $59,3 \pm 7,8\%$ и $60,2 \pm 7,9\%$). Анализ результатов проведенных иммунологических исследований выявил значительное снижение аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте у 26 (51,1%) пациентов с нуммулярной

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных нуммулярной экземой

	IL-10 (пг/мл)	IL-12 (пг/мл)	IL-17 (пг/мл)
Больные нуммулярной экземой (n = 38)	$4,1 \pm 0,18^*$	$159,8 \pm 5,9^*$	$6,1 \pm 1,0^*$
Референсные значения	$14,1 \pm 0,2$	$32,1 \pm 2,6$	$0,22 \pm 0,1$

Примечание: * $p < 0,01$ — достоверно по сравнению с контролем (референсными значениями).

экземой. Нормальные значения аффинности определялись у 25 (49,9%) пациентов, снижение в пределах 500–1000 усл. ед. наблюдалось у 16 (31,4%), ниже 500 усл. ед. — у 10 (19,7%) больных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время клиническая симптоматика нуммулярной экземы значительно изменилась, что повлекло за собой определенные сложности при постановке диагноза и его дифференциальной диагностике. В частности, отсутствует излюбленная локализация, патологический процесс часто носит инфильтративный характер, редко возникают эксудативные явления в виде везикулезных элементов и микроэрозий.

Проведенные иммунологические исследования показали, что возникновение и последующее течение нуммулярной экземы сопровождается характерными для островоспалительных реакций иммунологическими нарушениями. Однако, в отличие от данных литературы [2], касающихся нарушений продукции IL-1, IL-2 и IL-6, проведенные нами исследования позволили сформировать более объективное представление о направленности изменений в цитокиновой системе у больных нуммулярной экземой. В частности, нами впервые установлено многократное повышение содержания IL-12 и IL-17, указывающее на смещение дифференцировки лимфоцитов Th0 в сторону Th1, что, по всей видимости, приводит к усиленной продукцией провоспалительных интерлейкинов и развитию интенсивной воспалительной реакции в дермо-эпидермальном пространстве. В свою очередь, недостаток выработки IL-10 привел к функциональному нарушению регуляторного

звена иммунной системы и развитию патоморфологических изменений, определяющих клиническую симптоматику данного заболевания. Значительный подъем продукции низкоаффинных антител способствовал снижению активности комплементарной системы, опсонизации микробов и выведению бактериальных антигенов из организма. Вместе с тем, низкоаффинные антитела, связываясь с мембранными рецепторами иммунорегуляторных клеток, вызывали повышенную сенсibilизацию к микробным антигенам. Выявленный дисбаланс в системе антигенов адгезии, характеризующийся снижением растворимых молекул адгезии на фоне значительного роста мембранных форм данных антигенов, способствовал повышенной миграции клеток в очаг воспаления и хронизации воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований показали, что в настоящее время клиническое течение нуммулярной экземы сопровождается частым возникновением данного дерматоза в молодом возрасте, отсутствует излюбленная локализация воспалительного процесса и относительно редко отмечается появление таких эксудативных явлений, как микровезикулы, папуловезикулы, микроэрозии и мокнутие.

Проведенные лабораторные исследования показали роль дисбаланса уровня цитокинов и молекул адгезии в формировании иммунопатологических реакций при нуммулярной экземе. Выявленная тенденция к продукции низкоаффинных антител указывала на снижение резервов естественного антибактериального иммунитета.

Литература

1. Оркин В. Ф., Олехнович Р. М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение). *Дерматовенерология и косметология*. 2002; (2): 24–6.
2. Poudel RR, Belbase B, Kafle NK. Nummular eczema. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015; Jun 15; 5 (3): 27909. DOI: 10.3402/jchimp.v5.27909. eCollection.
3. Абдрахимова Н. А., Надырченко Р. М., Мустафина Г. Р., Хисматуллина З. П., Захарченко В. Д. Эффективность традиционной терапии при микробной экземе. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8 (4): 27–9.
4. Легессе Дорсисса Гобена, Прохоренков В. И. О патогенезе экземы (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2003; (1): 65–7.
5. Halberg M. Nummular eczema. *J Emerg Med*. 2012; 43 (5): 327–8.
6. Iliev D, Niedner R. Diagnosis of eczema. Can you recognize what your patient's symptom? *MMW Fortschr Med*. 2001; Jun 14; 143 (24): 30–3. German.
7. Brown SJ. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. *J Pathol*. 2017; 241 (2): 140–5.
8. Каракаева А. В., Утц С. П. Роль нарушений эпидермального барьера в патогенезе экземы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10 (3): 525–30.
9. Kim WJ, Ko HC, Kim MB, Kim DW, Kim JM, Kim BS. Features of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with nummular eczema. *Br J Dermatol*. 2013; Mar; 168 (3): 658–60. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11072.x.
10. Абдрахимова Н. А., Мустафина Г. Р., Хисматуллина З. Р., Захарченко В. Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9 (1): 109–16.
11. Абдрахимова Н. А., Надырченко Р. М., Мустафина Г. Р., Хисматуллина З. П. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов венозной крови и из очага воспаления при микробной экземе. *Практическая медицина*. 2013; 1–4 (73): 58–61.
12. Järviakallio A, Harvima IT, Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res*. 2003; Apr; 295 (1): 2–7. Epub 2003 Jan 31.
13. Roberts H, Orchard D. Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: a case series of 25 children. *Australas J Dermatol*. 2010; May; 51 (2): 128–30. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2010.00634.x.
14. Нагоев Б. С., Нальчикова М. Т. Особенности перекисного окисления липидов у больных экземой. *Кубанский научно-медицинский вестник*. 2012; 4 (133): 74–5.
15. Никонова И. В., Орлов Е. В., Коннов П. Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. *Практическая медицина*. 2011; 2 (49): 80–2.

References

1. Orkin VF, Olekhovich RM. Mikrobnaya ekzema (klinika, patogenez, lecheniye). *Dermatovenerologiya i kosmetologiya*. 2002; (2): 24–6.
2. Poudel RR, Belbase B, Kafle NK. Nummular eczema. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015; Jun 15; 5 (3): 27909. DOI:10.3402/jchimp.v5.27909. eCollection.

3. Abdrahimova NA, Nadyrchenko RM, Mustafina GR, Hismatullina ZP, Zaharchenko VD. `Effektivnost' traditsionnoj terapii pri mikrobnnoj `ekzeme. Meditsinskij vestnik Bashkortostana. 2013; 8 (4): 27–9.
4. Legesse Dorsissa Gobena, Prokhorenkov VI. On the pathogenesis of eczema (literature review). Siberian medical review. 2003, 1 (25): 65–7.
5. Halberg M. Nummular eczema. J Emerg Med. 2012; 43 (5): 327–8.
6. Iliev D, Niedner R. Diagnosis of eczema. Can you recognize what your patient's symptom? MMW Fortschr Med. 2001; Jun 14; 143 (24): 30–3. German.
7. Brown SJ. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. J Pathol. 2017; 241 (2): 140–5.
8. Karakaeva AV, Utts SP. Rol' narushenij `epidermal'nogo bar'era v patogeneze `ekzemy (obzor). Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2014. 10 (3): 525–30.
9. Kim WJ, Ko HC, Kim MB, Kim DW, Kim JM, Kim BS. Features of Staphylococcus aureus colonization in patients with nummular eczema. Br J Dermatol. 2013 Mar; 168 (3): 658–60. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11072.x.
10. Abdrahimova NA, Mustafina GR, Hismatullina ZR, Zaharchenko VD. Immunological concept of the development of microbial eczema. Medical journal of Bashkortostan. 2014, 9 (1): 109–16.
11. Abdrahimova NA, Nadyrchenko RM, Mustafina GR, Hismatullina ZP. Sravnitel'nyj analiz funkcional'noj aktivnosti nejtrofilov venoznoj krovi i iz ochaga vospalenija pri mikrobnnoj `ekzeme. Prakticheskaja meditsina. 2013; 1–4 (73): 58–61.
12. Järvikallio A, Harvima IT, Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. Arch Dermatol Res. 2003; Apr; 295 (1): 2–7. Epub 2003 Jan 31.
13. Roberts H, Orchard D. Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: a case series of 25 children. Australas J Dermatol. 2010; May; 51 (2): 128–30. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2010.00634.x.
14. Nagoev BS, Nal'chikova MT. Osobennosti perekisnogo okislenija lipidov u bol'nyh `ekzemoj. Kubanskij nauchno-meditsinskij vestnik. 2012; 4 (133): 74–5.
15. Nikonova IV, Orlov EV, Konnov PE. Sostojanie biotsenoza kozhi pri mikrobnnoj `ekzeme. Prakticheskaja meditsina. 2011; 2 (49): 80–2.