

Клинико-иммунологические особенности папиллом кожи, ассоциированных с суперинвазивным описторхозом

Н.В. Кравец

Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. В.Г. Бычков) ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

У больных папилломами кожи в сочетании с суперинвазивным описторхозом по сравнению с контрольной группой (больные папилломами кожи без инвазии) выявлены существенные нарушения преимущественно в гуморальном звене иммунитета, установлена корреляция показателей иммунной дисфункции с некоторыми клинико-anamnestическими характеристиками больных. Это свидетельствует о формировании патологического тандема, который составляют системная паразитарная иммунопатология и множественные пролиферативные очаги эпидермиса в виде папиллом.

Ключевые слова: папилломы кожи, суперинвазивный описторхоз, клиника, иммунный статус

CLINICAL IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SKIN PAPILLOMAS ASSOCIATED WITH SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS

N.V. Kravets

Patients with skin papillomas concomitant with superinvasive opisthorchiasis developed significant disorders mainly of humoral immunity in comparison with controls (patients with skin papillomas without invasion). Immune dysfunction parameters correlated with some clinical characteristics and anamnesis of the patients. This fact indicated the formation of a pathological tandem including total systems parasitic immunopathology and multiple proliferative foci in the epidermis (papillomas).

Key words: skin papillomas, superinvasive opisthorchiasis, clinical picture, immune status

Дерматологические заболевания сегодня являются важной медицинской и социальной проблемой в связи с ростом их частоты и тяжести течения. Кожные заболевания, как правило, протекают хронически, носят рецидивирующий характер, что определяет необходимость длительного или повторного лечения. Описторхоз, широко распространенный в Западной Сибири, усугубляет течение соматических и инфекционных заболеваний [1, 2].

Цель работы — оптимизация терапевтического подхода к больным множественными папилломами кожи (МПК), осложненными длительным течением суперинвазивного описторхоза, на основании результатов комплексного клинико-иммунологического обследования.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в течение 12 мес находился 101 больной папилломами кожи, среди которых преобладали женщины (79,2 ± 4,05%). Большинство составляли лица трудоспособного возраста от 20 до 59 лет (89,1 ± 3,1%), а основную долю заболевших представляли люди старше 30 лет (82,2 ± 3,8%), среди них лица 40 лет и старше (54,4 ± 4,96%). Больные папилломами кожи в структуре обращаемости на косметологический прием составили 24,8 ± 0,72%. У 101 пациента с папилломами кожи на базе лаборатории Тюменского филиала НИИ клинической иммунологии СО РАМН провели иммунологическое обследование по 12 параметрам. Определение содержания интерферона-γ (ИФН-γ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) проводили методом твердо-

фазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов "Pr Con IFN gamma" (Санкт-Петербург); выявление антител IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) — в реакции ИФА с использованием тест-систем "Вектор ЦМВ-IgM-стрип и IgG-стрип" (Новосибирск); уровень антител IgM и IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) изучали методом ИФА с помощью тест-системы "Вектор М-стрип и G-стрип" (Новосибирск); содержание IgE в ИФА — с помощью набора реагентов "IgE-ИФА-БЕСТ-стрип" (Новосибирск); концентрацию сывороточных IgA, IgM и IgG — методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини [4]. Для количественного определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали метод преципитации раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ). Малой концентрацией ПЭГ (3,5%) определяли крупномолекулярные ЦИК, высокой (7%) — низкомолекулярные ЦИК.

По результатам 3-кратного обследования на яйца гельминтов методом Като выделили две группы больных папилломами кожи: с сопутствующим длительно протекающим с многократными заражениями описторхозом (суперинвазия; $n = 25$) и неинвазированные ($n = 76$).

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Провели сравнительную оценку иммунологических показателей у пациентов с неосложненным и осложненным течением папиллом кожи, при этом результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Осуществляли количественную оценку взаимоотношений показателей иммунного статуса и клинического течения заболевания с помощью многофакторного корреляционного анализа. Статистические параметры вычисляли при помощи персонального компьютера на базе процессора Pentium IV (ОС Windows XP) с использованием пакетов прикладных программ SPSS 11,5.

Сведения об авторе:

Кравец Н. В. — канд. мед. наук (kravets07@mail.ru).

Результаты и обсуждение

Давность заболевания у больных папилломами кожи колебалась от 2 мес до 27 лет, а самую многочисленную группу составили пациенты со сроком заболевания 4—5 лет ($41,7 \pm 4,9\%$) и 5—10 лет ($34,9 \pm 4,7\%$). Рецидивы папиллом кожи после деструктивных методов терапии наблюдали у $30,7 \pm 4,6\%$ больных, причем более чем у половины — с частотой 1 раз в интервале от 2 мес до 2 лет. Папилломы кожи обнаружили также у $53,3 \pm 5\%$ родителей и супругов ($22,8 \pm 4,2\%$) пациентов.

У большинства ($86,1\%$) больных было от 2 до 5 локализаций папиллом кожи. Причем частота 2—3 локализаций элементов составила $78,2\%$, а 4—5 локализаций — $7,9\%$. Обычно ($72,2 \pm 4,4\%$) папилломы имели небольшой размер (до 1 см в диаметре), а количество элементов варьировало от 10 до 300 одновременно. У $76,2 \pm 4,2\%$ пациентов было 20—50 папиллом, при этом их количество увеличивалось в период длительного (до 10 лет) течения болезни, а затем снижалось. В молодом возрасте (до 30 лет) папиллом было в 3,2 раза меньше, чем в зрелом (после 50 лет). Результаты анализа показали, что наибольшее среднее количество папиллом было в случае 4 локализаций (182 на 1 больного), а наименьшее — при 1 локализации (26,5 на 1 больного).

По данным анамнеза у пациентов имелась обширная соматическая патология (всего 30 нозологических единиц), в среднем на 1 больного приходилось 1,5 сопутствующего заболевания. В структуре сопутствующей патологии на 1-м месте были болезни пищеварительного тракта ($23,8 \pm 4,2\%$), на 2-м — заболевания верхних дыхательных путей ($21,8 \pm 4,1\%$), далее следовали аллергические заболевания ($11,9 \pm 3,2\%$), болезни эндокринной системы ($6 \pm 2,4\%$).

Хронические воспалительные заболевания (тонзиллит, бронхит, отит и другие) зарегистрировали у $70,3 \pm 4,5\%$ пациентов с папилломами кожи, у $30 \pm 7,2\%$ обострения данной патологии происходили 3 раза в году и более, при этом они имели затяжное течение у $83,3 \pm 7,6\%$.

Тюмень находится в зоне с высоким уровнем описторхозной инвазии (показатель превышает средний по России в 28 раз). При клинико-лабораторном обследовании больных МПК разделили на две группы. В 1-ю группу ($n = 76$) вошли неинвазированные возбудители описторхоза (возраст до 40 лет, количество папиллом менее 30, 1—2 локализации процесса, редкие рецидивы — 1 раз в 2—4 года, отсутствие субъективных ощущений и осложненных вариантов папиллом); во 2-ю ($n = 25$) — с сопутствующим описторхозом (возраст старше 40 лет, количество папиллом больше 30, 3 и более локализации процесса, осложнения в виде перекута ножки элементов с последующим отеком, некрозом, кровоточивостью, присоединением пиодермии и подозрением на малигнизацию, рецидивы 3 раза в год и более, наличие сопутствующих вирусных и бактериальных инфекций, тяжелой соматической патологии и аллергических заболеваний). Диагноз описторхоза устанавливали по данным эпидемиологического анализа, и исследования фекалии на яйца гельминтов методом Като. В этих группах больных МПК изучали иммунологический статус. Наличие описторхозной инвазии способствует развитию приобретенного вторичного иммунодефицита [1].

При сравнительном анализе установили, что у больных с сопутствующим описторхозом (2-я группа) удельный вес тех у кого длительность заболевания составила свыше 15 лет, был в 3 раза выше, рецидивы наблюдались существенно чаще, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания: $55,6 \pm 11,7$ и $20,3 \pm 4,8\%$ соответственно ($p < 0,01$). Герпетическую инфекцию у больных МПК с сопутствующим описторхозом отмечали чаще, чем у пациентов без описторхоза ($58,1 \pm 8,9$ и $38,5 \pm 5,8\%$ соответственно; $p < 0,05$); заболевания пищеварительного тракта регистрировали в 3 раза чаще ($51,6 \pm 8,9$ и $17,1 \pm 4,4\%$), эндокринной системы в 2,3 раза чаще ($19,3 \pm 7,1$ и $8,5 \pm 3,4\%$), а также имелась тенденция к увеличению частоты аллергических заболеваний ($12,9 \pm 5,9$ и $7,1 \pm 3\%$). Таким образом, выявленные острые и хронические, рецидивирующие воспалительные заболевания на фоне описторхоза, свидетельствующие о нарушении состояния неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма, способствовали возникновению и более тяжелому течению папилломатозного процесса кожи.

В дополнение к клинической и макроморфологической характеристикам процесса при МПК, а также для верификации диагноза у 44 больных МПК и разными вариантами течения заболевания провели гистологические исследования биоптатов этих новообразований. Помимо классической микроморфологической картины папиллом в $70,4 \pm 6,9\%$ изученных образцов выявили митотическую активность клеток эпидермиса, выраженную десквамацию эпителия, воспалительную экссудацию между кератиноцитами, а также дегенеративные изменения в клетках шиповатого слоя, что является косвенными признаками вирусного поражения эпидермоцитов.

Результаты исследования показали, что у больных МПК в $68,2 \pm 7\%$ биоптатов определялось присутствие ДНК папилломавирусов 16-го и/или 18-го типов, статистически значимо чаще (в 1,6 раза) у пациентов с сопутствующим описторхозом, чем у больных без инвазии ($p < 0,01$). Вирус папилломы человека (ВПЧ) обоих типов обнаружили в $31,8 \pm 7\%$, а отдельно ВПЧ 16-го и 18-го типов — по $18,2 \pm 5,8\%$. При индивидуальном анализе клинико-анамнестических данных выявили статистически значимые различия в характеристиках пациентов с детекцией и без детекции ДНК ВПЧ. Среди больных папилломами кожи с обнаружением ВПЧ 16-го и 18-го типов преобладали те, кто был старше 40 лет, страдал заболеванием более 5 лет, с частотой рецидивов 1 раз в 2 мес ($46,7 \pm 9,1\%$). У больных с детекцией ДНК ВПЧ чаще наблюдали множественные локализации процесса: 2—3 локализации — у $43,3 \pm 9$ и $36,7 \pm 8,8\%$ соответственно, у остальных — 4 и 5 локализаций ($6,7 \pm 4,6$ и $13,3 \pm$

Результаты изучения иммунологических показателей у больных множественными папилломами кожи с отсутствием и наличием описторхозной инвазии ($M \pm m$)

| Вид показателя | Результаты | | | |
|-----------------------------------|------------------|----------------------------------|---|--|
| | контроль | все больные МПК ($n = 101$) | неинвазивные больные без описторхоза ($n = 76$) | инвазивные больные с описторхозом ($n = 25$) |
| ИФН- γ , пг/мл | 6,9 \pm 0,5 | 54,8 \pm 6,7* | 53,9 \pm 6,4* | 53,6 \pm 7,1* |
| ИЛ-4, пг/мл | 29,8 \pm 5,1 | 8,1 \pm 2,4* | 10,2 \pm 3,6* | 6,7 \pm 1,2* |
| Титры антител к ЦМВ класса IgM | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Титры антител к ЦМВ класса IgG | 1:393 \pm 18,8 | 1:621,7 \pm 34,6* | 1:683,8 \pm 29,7* | 1:541,9 \pm 39,3** |
| Титры антител к ВПГ класса IgM | 0 | 1:6,4 \pm 3,1 | 0 | 0 |
| Титры антител к ВПГ класса IgG | 1:387 \pm 18,9 | 1:593 \pm 36,1* | 1:549 \pm 41,2* | 1:673,9 \pm 32,9*,** |
| IgE, МЕ/мл | 60,3 \pm 2,8 | 48,5 \pm 19,8 | 4,41 \pm 1,4* | 96,1 \pm 32,9** |
| IgA, г/л | 1,9 \pm 0,08 | 1,14 \pm 0,4* | 1,39 \pm 0,6* | 0,89 \pm 0,04*,** |
| IgM, г/л | 1,19 \pm 0,08 | 1,78 \pm 0,09* | 1,48 \pm 0,09* | 2,16 \pm 0,03*,** |
| IgG, г/л | 10,1 \pm 0,82 | 10,9 \pm 0,31 | 13,1 \pm 0,53* | 9,7 \pm 0,17** |
| ЦИК 3,5, усл.ед. | 27,4 \pm 2,14 | 16,8 \pm 0,74* | 19,3 \pm 0,99* | 16,8 \pm 0,83* |
| ЦИК 7, усл.ед. | 239 \pm 19,4 | 315,1 \pm 24,3* | 303,2 \pm 26,2 | 353,1 \pm 26,4* |

Примечание. $p < 0,05$: * — при сравнении с показателями в контроле; ** — при сравнении показателей между группами.

6,7% соответственно). Среднее количество папиллом у 1 больного в группе имевших детекцию ДНК ВПЧ, составило $69,9 \pm 8,4$, тогда как у больных отрицательных по ДНК ВПЧ, — $27,8 \pm 12$ ($t = 2,9$; $p < 0,05$). Осложнения в виде периферического воспаления, перекрута ножки, кровоточивости папиллом, вторичной пиодермии и т.д. чаще регистрировали у больных с детекцией ВПЧ, чем без таковой ($63,3 \pm 8,8$ и $14,3 \pm 9,3\%$; $p < 0,01$). У пациентов, положительных по ДНК ВПЧ, в 4,2 раза чаще отмечали сопутствующие гнойно-воспалительные заболевания ($p < 0,01$); в 2,6 раза чаще — затяжное течение ОРВИ ($p = 0,05$); в 4,6 раза чаще — эпизоды герпетической инфекции в анамнезе ($p = 0,05$). Таким образом, у больных с детекцией ДНК ВПЧ 16-го и 18-го типов в ткани папиллом заболевание протекало с более выраженной клинической картиной. В то же время у больных с обнаружением генома ВПЧ 16-го и 18-го типов, обладающих повышенными онкогенными свойствами, малигнизации папиллом кожи не наблюдали.

В целях изучения иммунного статуса при МПК и определения показаний к иммунотропной терапии провели комплексные иммунологические исследования по 12 показателям у пациентов с разной степенью клинических проявлений: с отсутствием описторхоза (1-я группа) и сопутствующей описторхозной инвазией (2-я группа). Показатели иммунного статуса были сопоставлены с таковыми в кон-

трольной группе здоровых жителей Тюмени (данные Тюменского филиала ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН). Содержание ИФН- γ в сыворотке крови у больных МПК повышено в 7,5 раза по сравнению с таковыми в контрольной группе ($55,26 \pm 6,93$ и $7,35 \pm 0,61$ пг/мл соответственно). Напротив, содержание ИЛ-4 в сыворотке крови (см. таблицу) было снижено в 3,6 раза по сравнению с аналогичным показателем в контроле ($8,83 \pm 2,54$ и $31,36 \pm 5,27$ пг/мл соответственно), что косвенно свидетельствует о преобладании Th1-хелперной реактивности сыворотки крови при МПК.

Из данных литературы [3, 5] известно, что источником ИФН- γ являются Т-хелперы 1-го порядка (Th1-хелперы), и его выработка активируется в присутствии вирусных антигенов, при этом ИФН- γ снижает транскрипцию генов *E6* и *E7* ВПЧ 16-го и 18-го типов. Указанные гены способствуют мутациям клеточного гена — онкосупрессора *p53*, превращая последний в ингибитор апоптоза, а также усиливают иммортизацию кератиноцитов, что повышает риск накопления клона мутантных клеток и может приводить к формированию злокачественной опухоли.

Высокая концентрация ИФН- γ в сыворотке крови у больных МПК объясняет отсутствие признаков онкотрансформации эпидермоцитов папиллом в наших наблюдениях. В тоже время ИФН- γ дает слабый антирепликативный эффект, синтезируется позднее, чем ИФН- α и ИФН- β , и этим можно объяснить про-

лиферацию эпидермоцитов и рост папиллом на коже. Низкие значения сывороточного ИЛ-4, между тем, свидетельствуют об уменьшении ассоциированной с ними активности Th2-хелперов в циркулирующей крови у больных МПК.

При определении титров антител к ЦМВ, IgM у больных МПК не обнаружили, а IgG в титре 1:800 выявили у 66,3%, что говорит о довольно частой встрече с ЦМВ в прошлом. Антитела IgM к ВПГ найдены у больных в титре 1:7,3 ± 2,9; средняя концентрация антител IgG к ВПГ у больных МПК составила 1:621,7 ± 34,6 и у 57,2% превышала средний титр в контроле (1:400).

IgE (реагины), участвующие в развитии аллергических реакций 1-го типа, выявили у больных МПК в концентрации 51,6 МЕ/мл (в контроле 60,3 МЕ/мл). У 76,8% больных папилломами кожи содержание IgE оказалось ниже среднего в контроле. IgM, определяющие первичный иммунный ответ, отмечали в концентрации, превышающей аналогичный показатель в контрольной группе в 1,6 раза (1,78 ± 0,09 и 1,19 ± 0,08 г/л соответственно; $p < 0,01$). У 74,1% больных папилломами кожи содержание IgM было выше среднего в контроле. Это можно рассматривать как результат активации В-лимфоцитов вирусным антигеном в процессе реализации антителообразования клеточной цитотоксичности. Напротив, средняя концентрация сывороточного IgA у больных МПК была в 1,8 раза ниже, чем в контроле, а снижение уровня IgA коррелировало с рецидивами папиллом кожи. Среднее содержание IgG, синтезируемых при вторичном иммунном ответе, оказалось на одном уровне с контролем (10,9 ± 0,31 и 10,1 ± 0,82 соответственно; $t < 0,05$).

При сравнении показателей иммунного статуса у больных без описторхоза и с сопутствующей инвазией установили однонаправленное повышение содержания ИФН-γ в обеих группах, в 7,5—7,3 раза превышающее таковое в контроле. Содержание ИЛ-4 в обеих группах больных было ниже нормативного, а во 2-й группе было в 1,5 раза ниже.

У пациентов с МПК с сопутствующим описторхозом выявили более низкую, чем у пациентов без инвазии ($p < 0,01$), концентрацию антител IgG к ЦМВ, содержание IgA (в 1,5 раза) и IgG (в 1,3 раза), что свидетельствовало о напряженности клеточного звена иммунитета (Th1-хелперной активности) в сочетании со снижением вторичного иммунного ответа, в том числе защитной функции слизистых и кожных покровов при сопутствующем описторхозе. При проведении количественной оценки соотношений иммунологических показателей и клинического течения МПК в двух группах больных (без инвазии и с описторхозом) методом многофакторного корреляционного анализа установили, что в 1-й группе давность возникновения заболевания связана прямой зависимостью средней силы с уровнем антител IgG к ЦМВ, что свидетельствует о наличии ассоциации ВПЧ и возбудителя ЦМВ-инфекции. Содержание

IgA и количество папиллом у пациентов было связано прямой зависимостью средней силы, что, возможно, говорит о предрасполагающей роли снижения уровня IgA в распространении папиллом кожи. При анализе связей клинического блока установили прямые средней силы зависимости: наличие герпетической инфекции и частоты обострений хронических воспалительных заболеваний; частоты эпизодов герпетической инфекции и заболеваний пиодермией. Частота рецидивов папиллом кожи, давность их возникновения и размер папиллом были связаны прямой зависимостью средней силы с частотой эпизодов герпетической инфекции.

При сравнении показателей иммунного статуса у пациентов с наличием ДНК ВПЧ 16-го и 18-го типов и без таковых установили сравнимое повышение (в 6,9—6,7 раза) содержания ИФН-γ против контрольного. У больных с детекцией ДНК ВПЧ 16-го и 18-го типов было снижено содержание ИЛ-4, IgA и IgG ($p < 0,01$), а также средний титр IgG к ЦМВ и крупномолекулярные ЦИК (3,5%) в сыворотке крови по сравнению с таковыми у пациентов без детекции ВПЧ.

Напротив, содержание сывороточного IgE и IgM, низкомолекулярных ЦИК (7%) регистрировали повышенным в сравнении как с аналогичным показателем у пациентов, негативных по детекции ДНК ВПЧ, так и с данными контрольной группы. Таким образом, иммунный статус больных МПК с детекцией ВПЧ 16-го и 18-го типов во многом напоминает таковой у больных с осложненным течением папиллом кожи.

В результате комплекса проведенных сравнительных исследований у больных папилломами кожи мы сформулировали рабочую гипотезу о существовании так называемого патологического тандема, который составляют системная паразитарная иммунопатология и множественные пролиферативные очаги эпидермиса в форме папиллом, что обосновывает ожидаемую клиническую эффективность комбинированной терапии заболевания, включающей деструкцию папиллом и средства иммуномодулирующего действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков В.Г., Крылов Г.Г., Ефимова Н.А. и др. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2010. — № 2. — С. 34—38.
2. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза / Лепехин А.В., Мефодьев В.В., Филатов В.Г. и др. — Томск: Изд-во Томск. ун-та; 1992.
3. Савенко И.В. // Проблемы иммунологии в отоларингологии: Материалы Всероссийского симпозиума отоларингологов. — СПб.; 1994. — С. 28—30.
4. Manchini G., Carbonara A.O., Heremans J.T. // *Immunochemistry*. — 1965. — Vol. 2, N 3. — P. 235—254.
5. Williamis C.M., Wieland U., Rodning C.B., Horenstein M.G. // *J. Cutan. Pathol.* — 2003. — Vol. 30, N 4. — P. 271—274.

Поступила 19.10.11