

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ФУРУНКУЛЕЗА И ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА E

Дружинина Т.А., Алексеева Н.Ю.

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Пенза, Россия

Резюме. Цель работы состояла в сравнительной оценке тяжести течения и основных показателей иммунного статуса у больных хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) с различным уровнем сывороточного иммуноглобулина E. В группе больных с повышенным уровнем IgE, по сравнению с группой больных с нормальными значениями указанного иммуноглобулина, выявлено статистически значимое более тяжелое течение заболевания, характеризующееся непрерывно рецидивирующим характером с множественными фурункулами и слабой воспалительной реакцией организма. В то же время у больных этой группы статистически реже развивались дополнительные глубокие гнойно-воспалительные заболевания кожных покровов. Сравнительная оценка основных эффекторных звеньев защиты от пиогенной инфекции позволила установить статистически значимое снижение индуцированной хемилюминесценции цельной гепаринизированной крови ($p < 0,05$) в группе больных с повышенными значениями иммуноглобулина E, что может служить одной из причин более тяжелого течения ХРФ у данной категории больных.

Ключевые слова: фурункулез, нейтрофилы, иммуноглобулин E

Адрес для переписки:

*Дружинина Татьяна Анатольевна
к.б.н., старший научный сотрудник, ГБОУ ДПО
«Пензенский институт усовершенствования
врачей»
440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а.
Тел.: 8 (8412) 43-43-57.
Факс: 8 (8412) 96-45-44.
E-mail: DrugininaM1992@mail.ru*

Авторы:

*Дружинина Т.А. — к.б.н., старший научный
сотрудник, ГБОУ ДПО «Пензенский институт
усовершенствования врачей» Минздрава России,
г. Пенза, Россия
Алексеева Н.Ю. — к.м.н., доцент кафедры
аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО
«Пензенский институт усовершенствования
врачей» Минздрава России, г. Пенза, Россия*

Поступила 07.06.2013

Отправлена на доработку 10.06.2013

Принята к печати 03.10.2013

COMPARATIVE EVALUATION OF CHRONIC RECURRENT FURUNCULOSIS AND PHAGOCYTTIC COMPONENT OF IMMUNITY AMONG PATIENTS DIFFERING IN IgE LEVELS

Druzhinina T.A., Alekseeva N.Yu.

Penza Institute of Postgraduate Education, Russian Ministry of Health Care, Penza, Russian Federation

Abstract. The aim of this work was to compare clinical features of severity and some basic indicators of immune state in the patients with chronic recurrent furunculosis (CRF), differing in levels of serum immunoglobulin E (IgE). In cases with increased IgE levels, the clinical course proved to be more severe, as characterized by persistent recurrence of infection, with multiple lesions and weak inflammatory reaction, as compared with patients with normal IgE levels. Meanwhile, additional purulent skin lesions were less common among patients from this group. Comparative evaluation of basic anti-pyogenic defense effects allowed us to show a significant decrease of induced chemiluminescence of whole heparinized blood ($p < 0.05$) in patients with increased IgE levels, thus regarding it as a potential factor of more severe CRF clinical course in this cohort of patients. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 3, pp 295-300)

Keywords: furunculosis, neutrophils, immunoglobulin E

Address for correspondence:

Druzhinina Tatiana A.
PhD, Senior Research Associate, Penza Institute of
Postgraduate Education
440060, Russian Federation, Penza, Stassov str., 8a.
Phone: 7 (8412) 43-43-57.
Fax: 7 (8412) 96-45-44.
E-mail: DrugininaM1992@mail.ru

Authors:

Druzhinina T.A., PhD (Biology), Senior Research
Associate, Penza Institute of Postgraduate Education,
Russian Ministry of Health Care, Penza, Russian
Federation

Alekseeva N.Yu., PhD (Medicine), Assistant Professor,
Allergology and Immunology Department, Penza
Institute of Postgraduate Education, Russian Ministry
of Health Care, Penza, Russian Federation

Received 07.06.2013

Revision received 10.06.2013

Accepted 03.10.2013

Хронический рецидивирующий фурункулез (ХРФ) — заболевание, характеризующееся гнойно-некротическим поражением волосяных фолликулов, сальных желез и окружающей подкожной жировой клетчатки [2]. Одной из особенностей гуморального иммунного ответа у ряда больных является повышенный уровень иммуноглобулина Е [1, 7, 11], роль которого как в протективном иммунитете, так и патогенезе инфекционных, в том числе гнойных, инфекций остается невыясненной [4].

Течение ХРФ может сопровождаться развитием у больных других глубоких гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) кожных покровов. Так, у ряда больных течение фурункулеза осложняется образованием карбункулов, также регистрируют единичные или неоднократные эпизоды гидраденита.

Одной из причин хронизации фурункулеза, как известно, является иммунная недостаточность и, в частности, нарушения в системе фагоцитоза. По данным разных авторов, дефекты фагоцитоза при ХРФ составляют 60-70% [5, 7].

Цель работы состояла в сравнительной оценке тяжести течения заболевания, частоты развития сопутствующих глубоких гнойно-воспалительных заболеваний кожи (карбункулы, гидрадениты) и показателей нейтрофильного звена фагоцитоза у больных ХРФ с различным уровнем сывороточного иммуноглобулина Е.

Материалы и методы

Из исследования были исключены пациенты с первичными иммунодефицитными состояниями, онкологическими, аутоиммунными, эндокринными и инфекционными заболеваниями (за исключением сопутствующей гнойно-воспалительной патологии), атопическим дерматитом. У 3 пациентов выявлены антитела к гельминтам, данные пациенты также исключены из обследования.

Таким образом, 1-ую группу составили 73 пациента с нормальными значениями IgE — Me (Q₂₅-Q₇₅) — 29,5 (14,0-82,0) МЕ/мл, 2-ую — 30 больных с повышенными значениями указанного иммуноглобулина Me (Q₂₅-Q₇₅) — 355,5 (254,0-578,0) МЕ/мл. Таким образом, повышенный уровень искомого иммуноглобулина констатировали в 29,1% случаев.

Оценку тяжести ХРФ в стадии обострения проводили по балльной шкале, используя классификацию Л.Н. Савицкой (1986) [6].

— Тяжелая степень — диссеминированные, множественные, непрерывно рецидивирующие очаги со слабой местной воспалительной реакцией, при которой не пальпируются региональные лимфатические узлы. Присутствуют симптомы

общей интоксикации: слабость, головная боль, снижение работоспособности, повышение температуры тела, потливость — 3 балла.

— Средняя степень тяжести — одиночные или множественные фурункулы больших размеров, ярко выраженная воспалительная реакция, рецидивы 1-3 в год. Иногда обострения сопровождаются увеличением регионарных лимфатических узлов, лимфангиитом, кратковременным повышением температуры тела и признаками незначительной интоксикации — 2 балла.

— Легкая степень тяжести — одиночные фурункулы, воспалительная реакция выражена умеренно, рецидивы 1-2 раза в год, региональные лимфатические узлы пальпируются, явления интоксикации отсутствуют — 1 балл.

В рамках оценки иммунного статуса проводили количественную и функциональную характеристику показателей нейтрофильного звена иммунитета. Показатели кислородзависимого метаболизма анализировали в спонтанном и индуцированном зимозаном НСТ-тесте по методике В. Park (1968) в модификации М.В. Виксмана и А.Н. Маянского (1979), а также в спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (в качестве индуктора использовали культуру *Staphylococcus aureus* (штамм 209 в концентрации 250 млн микробных клеток/мл). В исследовании оценивали разработанный на основе хемилюминесцентного анализа РСС-тест — тест оценки разницы спонтанной светосуммы, отличающийся от имеющихся аналогов тем, что индукция хемилюминесценции происходит не под влиянием экзогенных индукторов, а под влиянием эндогенных субстанций при экспозиции крови *in vitro* (патент на изобретение № 2457488) [3].

Венозную кровь в объеме 3,0 мл отбирали в пластиковую пробирку с гепарином (из расчета 100 ед/мл). Раствор люминола готовили на диметилсульфоксиде (17,7 мг люминола на 10,0 мл ДМСО). Рабочий раствор люминола готовили из расчета 10,0 мл стерильного физиологического раствора и 0,01 мл люминола, раствор предварительно прогревали при 37 °С. К 2,0 мл рабочего раствора добавляли 100 мкл гепаринизированной крови. Исследование крови осуществляли сразу после взятия. Измерение светосуммы спонтанной хемилюминесценции проводили на приборе ХЛМ-003 в следующем режиме: время исследования — 10 мин, кювета термостатируемая — 37 °С. Дальнейшее хранение крови проводили при комнатной температуре (18-25 °С). По истечении 4-х часов кровь перемешивали ресуспендированием, после чего проводили повторное измерение светосуммы спонтанной ХЛ. Расчет разности светосуммы (РСС) проводили как разность измерений через 4 часа

и измерения, проведенного сразу после забора крови.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики. Количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, Вальда–Вольфовича; качественные – с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка сравнительной тяжести течения ХРФ в 1 и 2 группе больных, проведенной по балльной шкале Савицкой Л.Н., представлена в таблице 1. При сравнении средних ранговых значений тяжести заболевания, выраженной в балльной шкале, по критерию Манна–Уитни различия между группами оказались статистически достоверными ($p = 0,032$). Это проявлялось в значительно более редкой встречаемости у больных с повышенными значениями IgE легких форм заболевания и более чем в 2 раза частой встречаемости тяжелых форм (соответственно, 33,3% и 12,3%). Таким образом, у значительной части больных с повышенными значениями иммуноглобулина Е течение фурункулеза характеризовалось формированием стойкого непрерывно рецидивирующего хронического гнойно-воспалительного процесса с множественными фурункулами и слабой воспалительной реакцией (табл. 1).

В 1 группе у 8 больных течение фурункулеза осложнилось образованием карбункулов, еще у 13 констатировали воспаление апокринных подмышечных потовых желез – гидраденита. Таким образом, общее число дополнительно развивающихся глубоких гнойно-воспалительных заболеваний кожи в 1 группе составило 28,76% ($n = 21$).

Оценка частоты развития сопутствующих глубоких ГВЗ кожи у больных 2 группы позволила выявить наличие гидраденита у 2 пациентов, у одной больной наблюдали поражение кожи в виде карбункула, соответственно, общее число дополнительных ГВЗ кожи составило 10% ($n = 3$). Сравнительный анализ показал, что у больных 2

группы указанные сопутствующие ГВЗ развивались почти в 3 раза реже. При проверке гипотезы наличия ассоциативных связей повышенного уровня иммуноглобулина Е и частоты развития сопутствующих глубоких гнойно-воспалительных заболеваний кожных покровов с использованием точного двустороннего критерия Фишера были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,043$). Это может свидетельствовать об определенной ограничивающей роли иммуноглобулина Е и его участия в местном иммунитете. Источником IgE в коже могут быть тучные клетки, широко представленные в соединительной ткани дермы [9].

В соответствии с целью работы была проведена сравнительная оценка количества и функциональной активности нейтрофилов крови в исследуемых группах и группе здоровых доноров (табл. 2).

При сравнении показателей количества лейкоцитов, нейтрофилов, спонтанного НСТ-теста и спонтанной хемилюминесценции не выявлено статистически значимых различий как между группами, так и в сравнении показателей с группой контроля, что свидетельствует о слабо выраженной реакции фагоцитарного звена врожденного иммунитета на обострение пиогенной инфекции в обеих группах больных. При оценке показателей, характеризующих резерв реактивности нейтрофилов, установлено повышение индуцированной хемилюминесценции у больных 1 группы по сравнению с контролем. У больных 2 группы с повышенными значениями IgE наблюдали снижение индуцированной хемилюминесценции по сравнению с 1 группой больных ($p = 0,01$), при этом показатели индуцированного НСТ-теста не имели статистических различий. Для оценки резерва реактивности нейтрофилов, исключаяющей воздействие специфичности микробной тест-культуры и происходящей только под влиянием эндогенных субстанций (наличие резервного пула нейтрофилов, пара-аутокринных взаимодействий, воздействие гуморальных биологически активных субстанций [8]), использовали РСС-тест. При сравнении средних ранговых значений РСС-теста по Wald–Wolfowitz у больных

ТАБЛИЦА 1. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ И АБСОЛЮТНАЯ ЧАСТОТА ЧИСЛА БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ХРФ В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ IgE

Степень тяжести заболевания	1 группа больных (n = 73)	2 группа больных (n = 30)
Тяжелая	9 (12,3%)	10 (33,3%)
Средняя	58 (79,5%)	19 (63,34%)
Легкая	6 (8,2%)	1(3,33%)

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РЕАКЦИИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА, В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ IgE

Иммунологические показатели Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Общее количество лейкоцитов, 10 ⁹ кл/л	5,9 (5,0-7,6)	6,8(4,9-9,7)	5,5 (4,7-6,8)
Абс. количество нейтрофилов, 10 ⁹ кл/л	3,59 (2,97-4,5)	4,14 (2,75-6,8)	3,0 (2,8-3,95)
Сп. НСТ-тест (%)	6 (4-10)	7 (4,0-10)	9 (7-11)
Инд. НСТ-тест (%)	53 (47-60)	55,0 (51,0-59,0)	58 (49-66)
Сп. х/л (у. е.)	3,17 (1,3-11,27)	2,84 (1,63-7,35)	2,6 (1,48-5,33)
Инд. х/л (у. е.)	39,0 (24,4-59,7)*, **	19,6 (13,18-26,95)**	13,2 (9,8-29,1)*
Индекс	9,76(3,6-27,3)	7,79 (2,92-17,4)	4,68 (3,48-12,1)
РСС-тест (у. е.)	7,6 (-0,33;+11,72)**	1,97 (-1,07;+2,92)**	2,34 (0,17;+6,16)

Примечание. * – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой контроля; ** – статистически значимые различия показателей в 1 и 2 группах больных.

с повышенными значениями сывороточного IgE по сравнению с 1 группой выявлены статистически значимые более низкие показатели ($p = 0,028$).

Индукцированный НСТ-тест и индуцированная хемиллюминесценция аналогично отражают резерв кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, однако индукция нейтрофилов в НСТ-тесте осуществлялась зимозаном, тогда как для индукции хемиллюминесценции была использована культура этиологически значимого микроорганизма – культура золотистого стафилококка. Снижение оксидантного потенциала нейтрофилов под воздействием стафилококка и эндогенных субстанций (по данным РСС-теста) при нормальных значениях индуцированного зимозаном НСТ-теста у больных с повышенным уровнем иммуноглобулина E может свидетельствовать

о снижении экспрессии рецепторов к стафилококку и/или ингибировании функциональной активности нейтрофилов эндогенными субстанциями. В работах ряда авторов [12] показано участие нейтрофилов в IgE-опосредованных реакциях через особый тип лектиноподобных рецепторов (Mac-2/epsilon BP), а также выявлен супрессивный эффект IgE-содержащих иммунных комплексов на хемотаксис нейтрофилов [10].

Таким образом, выявленное у больных ХРФ с повышенными значениями IgE снижение оксидантного потенциала нейтрофилов может служить одной из причин формирования стойкого непрерывно рецидивирующего хронического гнойно-воспалительного процесса и являться показанием к проведению направленной иммунотерапии.

Список литературы

1. Белых О.А., Левчин Н.К. Содержание IgE в крови пациентов дерматологической клиники // Материалы объединенного иммунологического форума. – Екатеринбург, 2004. – С. 102.
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 768 с.
3. Дружинина Т.А., Левашова О.А. Способ определения резерва реактивности нейтрофилов (оксидантного потенциала). Патент на изобретение № 2457488.
4. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин E: биологическая роль при инфекционных заболеваниях // Медицинская иммунология. – 2002. – № 4-5 – С. 515-534.
5. Манько К.С. Дифференцированный подход к назначению синтетических иммунорегуляторных пептидов в составе комплексной терапии хронического рецидивирующего фурункулеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – С. 54.
6. Савицкая Л.Н. Клинико-иммунологические особенности патогенеза, течения, терапии фурункулеза в Казахстане (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Семипалатинск, 1987.

7. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 48-58
8. Федоров Г.Н., Леонов С.Д. Особенности хемилуминесценции цельной разведенной крови. Электронный математический и медико-биологический журнал. – 2007. – Т. 6, вып. 4.
9. Яглова Н.В. Тучные клетки и врожденный иммунитет // Иммунология. – 2009. – № 2. – С. 139-189.

Ссылки 10-12 см. в References (стр. 300). See References for numbers 10-12 at p. 300.

References

1. Belykh O.A., Levchin N.K. Soderzhanie IgE v krovi patsientov dermatologicheskoy kliniki. Materialy ob'edinennogo immunologicheskogo forum [Content of IgE in the blood of the patients of dermatological clinic (The materials of the united immunological forum)]. *Ekaterinburg, 2004, p. 102.*
2. Gostishchev V.K. Infektsii v khirurgii: Rukovodstvo dlya vrachey [Infections in the surgery: Management for the doctors]. *Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 768 p.*
3. Druzhinina T.A., Levashova O.A. Sposob opredeleniya rezerva reaktivnosti neytrofilov (oksidantnogo potentsiala) [Method of determining the reserve of the reactivity of neutrophils (oxidant potential)]. *Patent for the Invention of RF N 2457488.*
4. Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: biologicheskaya rol' pri infektsionnykh zabolevaniyakh [Immunoglobulin E: Biological role with the infectious diseases]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology, 2002, no. 4-5, pp. 515-534.*
5. Man'ko K.S. Differentsirovannyi podkhod k naznacheniyu sinteticheskikh immunoregulyatornykh peptidov v sostave kompleksnoy terapii khronicheskogo retsidiviruyushchego furunkuleza: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Individual approach to the designation of synthetic immunoregulator peptide in the composition of the complex therapy of the chronic relapsing furunculosis. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *Moscow, 2006, p. 54.*
6. Savitskaya L.N. Kliniko-immunologicheskie osobennosti patogeneza, techeniya, terapii furunkuleza v Kazakhstane (kliniko-eksperimental'noe issledovanie): Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Clinico-immunological special features of pathogenesis, flow, therapy of furunculosis in Kazakhstan (clinical-experimental study): Autoref. Doct. med. sci. diss.]. *Semipalatinsk, 1987.*
7. Setdikova N.H., Latysheva T.V. Kompleksnye mekhanizmy razvitiya khronicheskogo retsidiviruyushchego furunkuleza i puti ikh korrektsii [Complex mechanisms underlying chronic recurrent furunculosis and methods of their correction]. *Immunologiya – Immunology, 2000, no. 3, pp. 48-58.*
8. Fedorov G.N., Leonov S.D. Osobennosti khemilyuminesentsii tsel'noy razvedennoy krovi [Special features of the chemiluminescence of whole separated blood]. *Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskiy zhurnal – Electronic Mathematical and Biomedical Periodical, 2007, vol. 6, no. 4.*
9. Yaglova N.V. Tuchnye kletki i vrozhdennyy иммунитет [Fat cells and the innate immunity]. *Immunologiya – Immunology, 2009, no. 2, pp. 139-189.*
10. Ito S., Shinomiya K., Mikawa H. Suppressive effect of IgE soluble immune complex on neutrophils chemotaxis. *Clin. Exp. Immunol., 1983, vol. 51, no. 2, pp. 407-412.*
11. Laube S. Skin infections and ageing. *Ageing Res. Rev., 2004, no. 3, pp. 69-89.*
12. Truong M.J., Gruart V., Kusnierz J.P., Papin J.P., Loiseau S., Capron A., Capron M. Human neutrophils express immunoglobulin E (IgE)-binding proteins (Mac-2/epsilon BP) of the S-type lectin family: role in IgE-dependent activation. *J. Exp. Med., 1993, vol. 177, pp. 243-248.*