

УДК 615. 53-002-03:612.017.1

DOI: 10.14427/jipai.2017.3.75

Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне

В.В. Рябова¹, С.В. Кошкин¹, Г.А. Зайцева², А.Л. Евсеева¹¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации² ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»

Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne

V.V. Ryabova¹, S.V. Koshkin², G.A. Zaitseva¹, A.L. Evseeva¹¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation² Federal State Budget of Science Institution "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency"

Аннотация

Цель. Изучить характер распределения антигенов класса I в общей группе и в группах пациентов, выделенных в зависимости от тяжести клинической картины акне. Установить наличие ассоциативной связи тяжелых форм акне с антигенами HLA-комплекса класса I.

Материалы и методы. Изучили характер распределения антигенов HLA класса I стандартным микролимфоцитотоксическим тестом у 56 пациентов с папуло-пустулезной и нодуло-кистозной формами акне.

Результаты. Антигены HLA-A3 и B35 и внутрилокусные сочетания HLA A2-A3 и HLA A2-Ax можно расценивать в качестве протективных иммуногенетических маркеров, а сочетания HLA A2-B7, HLA A1-B17, HLA A2-B12 - как провоцирующие развитие папуло-пустулезной и нодуло-кистозной форм заболевания.

Вывод. Выявили наличие ассоциативной связи тяжелой и среднетяжелой форм акне с антигенами гистосовместимости HLA-комплекса класса I, что позволяет рассматривать клинический полиморфизм акне с позиции эндогенной детерминированности.

Ключевые слова

Акне, иммуногенетические показатели, антигены гистосовместимости HLA- комплекса.

Summary

Purpose. To study the distribution of class I antigens in the general group and in the groups of patients allocated depending on the severity of the clinical picture of acne. To establish the presence of an associative association of severe forms of acne with the antigens of the Class I HLA complex.

Materials and methods. The character of the distribution of class I HLA antigens was studied by a standard microlymphotoxic test in 56 patients with papulopustular and nodulocystic forms of acne.

Results. HLA-A3 and B35 antigens and intralocus combinations of HLA A2-A3 and HLA A2-Ax can be regarded as protective immunogenetic markers, and combinations of HLA A2-B7, HLA A1-B17, HLA A2-B12 as papulopustular and nodulocystic forms of the disease.

Conclusion. The presence of an associative connection of severe and moderate forms of acne with the histocompatibility antigens of the Class I HLA complex has been identified, which allows to consider the clinical polymorphism of acne from the perspective of endogenous determinism.

Keywords

Acne, immunogenetical parameters, antigens of histocompatibility of HLA-complex.

Введение

Acne vulgaris – занимает особое место в дерматологической патологии, не имея себе рав-

ных по распространенности и частоте [1, 2]. В возрастной группе от 12 до 44 лет акне страдает до 95% населения цивилизованных стран [3-5].

Распространенность комедональной формы в период полового созревания приближается к 100% [6]. Поражаются представители всех рас и обоего пола. Однако, в силу анатомо-физиологических особенностей кожи, лица мужского пола чаще страдают и имеют более тяжелые проявления заболевания по сравнению с женщинами [7-8]. Заболевание не угрожает жизни, но, поскольку поражает преимущественно открытые участки кожи, приносит пациентам выраженный эстетический дискомфорт [9-11]. Негативный психосоциальный эффект, вызываемый акне, и влияние на качество жизни сравнимы с таковыми при бронхиальной астме, сахарном диабете и эпилепсии [12-14]. Известно, что акне vulgaris развивается вследствие андрогензависимого нарушения деятельности сальных желез. Взаимодействие четырех основных патогенетических факторов (гиперфункция гипертрофированных сальных желез, сопряженная с изменением состава кожного сала; аномальная дифференцировка и повышение адгезии фолликулярных кератиноцитов; активизация *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) и высвобождение воспалительных медиаторов обеспечивают формирование местного иммунного ответа [15-17]. Основной компонент клеточной стенки *P. acnes* — пептидогликан, является лигандом для TLR2, которые индуцируют воспаление [18-20]. Таким образом, *P. acnes* активируют нормальные кератиноциты человека, способствуя усугублению фолликулярного гиперкератоза и стимуляции выработки IL-1 α [21-23]. Показано, что экспозиция изолированного устья волосяного фолликула и пилосебационного комплекса вместе с IL-1 α в условиях *in vitro* индуцируют формирование комедонов за счет образования биопленки, посредством которой происходит клейкое слипание корнеоцитов, приводящее к закупорке устья волосяного фолликула [24-26]. Выявлена положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR2. При активации TLR2 увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-8, способствующих хемотаксису нейтрофилов и высвобождению ими лизосомальных ферментов, что приводит к разрыву фолликулярного эпителия, активации процессов перекисного окисления и прогрессированию воспаления [27-28]. В 5% случаев заболевание принимает тяжелое течение (III—IV степень тяжести) [29]. Высокая частота патологии у близнецов и семейные случаи конглобатных акне (у большинства больных один или оба родителя имеют в анамнезе акне такой же

степени тяжести) не исключают роль генетических факторов [30-32]. Известно, что у пациентов с акне имеется большее количество долек в сальной железе и относительный дефицит линолевой кислоты в секрете сальных желез в сравнении с лицами, не имеющими предрасположенности к угревой болезни, что, скорее всего, обусловлено генетическими факторами [33]. Низкий уровень линолевой кислоты может индуцировать гиперпролиферацию фолликулярных кератиноцитов и продукцию провоспалительных цитокинов, что усугубляет воспаление [7]. Высокая восприимчивость андрогеновых рецепторов себоцитов к андрогенам и/или повышенное количество самих андрогеновых рецепторов также могут быть генетически детерминированы [34-35]. Известно, что способность организма человека реагировать на какой-либо антиген, и высота иммунного ответа генетически обусловлены. Гены, контролирующие силу иммунного ответа, ассоциированы с главным комплексом гистосовместимости (HLA), а сами антигены могут использоваться в качестве генетических маркеров предрасположенности к тому или иному заболеванию [36].

Цель нашего исследования – изучение характера распределения антигенов HLA I класса у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами акне.

Материалы и методы

Наблюдали 56 пациентов с папуло-пустулезной и нодуло-кистозной формами акне в возрасте от 17 до 28 лет. Давность заболевания - 3-5 лет. Антигены HLA класса I идентифицировали стандартным микролимфоцитотоксическим тестом с набором типизирующих сывороток производства ЗАО «Гисанс» (г. Санкт-Петербург). Группу сравнения составили 795 практически здоровых доноров той же популяции населения. Достоверность различий определяли по величине χ^2 и критерию относительного риска RR. Было сформировано 3 группы пациентов I – общая (n=56), II – пациенты с нодуло-кистозной формой акне (n=19), III – пациенты с папуло-пустулезной формой акне (n=37).

Результаты и обсуждение

При анализе результатов типирования в общей группе больных выявлено достоверное снижение частоты встречаемости антигенов HLA-A3 ($\chi^2 = 5,28$; RR=0,44), HLA-B35 ($\chi^2 = 3,77$; RR=0,53), а также повышение частоты HLA-B13 ($\chi^2=3,77$; RR=2,18), HLA-B17 ($\chi^2=4,83$; RR=2,62), HLA-B21 ($\chi^2=4,03$; RR=3,02) в группе больных (табл.1).

Установлено, что частота гаплотипических сочетаний А2-В7 (23,21% против 3,4%); А1-В17 (8,93% против 1,51%); А2-В12 (12,50% против 4,03%) значительно превышала таковую у здоровых. Анализ частоты встречаемости фенотипических сочетаний выявил достоверное снижение А2-А3 (1,79% против 9,94%); А2-Ах (0% против 8,93%) (табл.2-3). В группе II – пациенты с нодуло-кистозной формой акне, отметили повышение частоты HLA-B21 ($\chi^2 = 3,71$; RR=4.47) (табл.4). Анализ встречаемости межлокусных ассоциаций также выявил повышение гаплотипических сочетаний А2-В7 (15,79% против 3,4%); А1-В17 (10,53% против 1,51%) у больных (табл.5). Проведенный сравнительный анализ фенотипических сочетаний не выявил достоверных отличий (табл.6). При анализе результатов типирования в группе III – пациенты с папуло-пустулезной формой акне, выявлено достоверное снижение частоты встречаемости антигенов HLA-A3 ($\chi^2 = 5,66$; RR=0,33), HLA-B35 ($\chi^2 = 4,51$; RR=0,31) (табл.7). Частота гаплотипических сочетаний А2-В7 (27,03% против 3,4%); А1-В17 (8,11% против 1,51%); А2-В12 (16,22% против 4,03%) значительно превышала таковую у здоровых. Анализ частоты встреча-

емости фенотипических сочетаний выявил достоверное снижение у пациентов А2-А3 ($\chi^2 = 5,3$; RR=0,12); А2-Ах ($\chi^2 = 4,85$; RR=0,14) (табл.8-9).

Выводы

Полученные результаты позволяют предположить наличие ассоциативной связи тяжелой и среднетяжелой форм акне с антигенами гистосовместимости HLA-комплекса, при этом антигены HLA-A3 и B35 и внутрилокусные сочетания HLA А2-А3 и HLA А2-Ах можно расценивать в качестве протективных иммуногенетических маркеров, а сочетания HLA А2-В7, HLA А1-В17, HLA А2-В12 - как провоцирующие развитие выраженной клинической картины: папуло-пустулезных и нодуло-кистозных форм заболевания.

Важным аспектом изучения тканевых антигенов является установление их роли в формировании предрасположенности индивида к той или иной патологии. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут изучить клинический полиморфизм акне с позиции эндогенной детерминированности, установить генетические маркеры предрасположенности к тяжелым и среднетяжелым формам заболевания.

Литература

1. Adaskevich V.P. Acne vulgaris and rosacea. M.: Medkniga, 2005: 160. [Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медкнига, 2005: 160.]
2. Yutskovskiy A.D., Yutskovskaya Ya.A., Maslova E.V., Metlyayeva N.B. Experience of interdisciplinary approach to therapy and cosmetic rehabilitation of skin of patients with acne. Vestnik dermatologii i venerologii, 2005; (2): 32-35. [Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Маслова Е.В., Метляева Н.Б. Опыт междисциплинарного подхода к терапии и косметической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью. Вестник дерматологии и венерологии; 2005; (2): 32-35.]
3. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges; 2006; 4 (1): 8-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2005.05876.x>
4. Avanta P, Collier, Scott R, Freeman, Robert P, Dellavalle; Acne vulgaris. In: Evidence-based Dermatology, Second Edition Edited by Hywel Williams. Blackwell Publishing. 2008: 83-104.
5. W.J.Cunliffe. Acne. In: Katsambas A.D., Lotti T.M. European Handbook of Dermatological Treatments. M.: MEDpress-inform; 2008; 19-24. [Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс - информ 2008; 19-24.]
6. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. Australas J Dermatol 1997; 38(3): 115-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.1997.tb01126.x>
7. Roodsari M R, Akbari M R, The effect of isotretinoin treatment on plasma homocysteine levels in acne vulgaris. Clin and Experimental Dermatology 2010; 35(6):624-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03778.x>
8. Mayorova A.V, Shapovalov V. S., Akhtyamov S.N. Acne in medical practice of dermatologist. M.: "Firm Kavel", 2005. [Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога. М.: "Фирма Кавель", 2005.]
9. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49 (1): 1-37. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2003.618>
10. Dawson A.L., Dellavalle R.P. Acne vulgaris. BMJ. 2013; (8): 346. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2634>
11. Malova I.O., Abdukhalikova M.L., Kensovskaya I.M. Clinical and pharmaco-economic treatment efficacy of moderate severity of acne vulgaris with small dose of isotretinoin. Sibirskiy medicinskiy journal, 2013; (1): 76 – 78. [Малова И.О., Абдухаликова М.Л., Кенсовская И.М. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность лечения низкими дозами изотретиноина среднетяжелой формы acne vulgaris. Иркутский государственный медицинский университет. Сибирский медицинский журнал, 2013; (1): 76 – 78.]
12. Perlamutrov Yu.N., Ol'khovskaya K.B., Lyapon A.O., Tsar'kova Yu.V., Innovative therapy of severe forms of acne. Vestnik dermatologii i venerologii, 2011; (5): 132-136. [Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон, Ю.В. Царькова. Инновационная терапия акне. Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ. Москва. Вестник дерматологии и венерологии, 2011; (5): 132-136.]
13. Mallon E., Newton J.N., Klassen A., Stewart-Brown S.L., Ryan T.J., Finlay A.Y. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. Br. J. Dermatol. 1999; 140(4): 672-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x>

14. Cunliffe W.J. Acne and unemployment. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115(3): 386. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb05757.x>
15. N.A. Dashkova, M.F. Logachev. Acne: the nature of origin and development, systematization issues and current guidelines in the choice of therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2006; (4): 8-13. [Н.А. Дашкова, М.Ф. Логачев. Акне: природа возникновения и развития, вопросы систематизации и современные ориентиры в выборе терапии. ЦНИКВИ Росздрава, Российский государственный медицинский университет, Москва Вестник дерматологии и венерологии, 2006; (4): 8-13.]
16. Ryabova V.V., Koshkin S.V., Chermnykh T.V., Zaitseva G.A. Immunologic and immunogenetic indicators in patients with severe forms of acne. *Allergy, Asthma & immunopathology: from basic science to clinical application*, 2012, 167-170. [Рябова В.В., Кошкин С.В., Чермных Т.В., Зайцева Г.А. Immunologic and immunogenetic indicators in patients with severe forms of acne. *Allergy, Asthma & immunopathology: from basic science to clinical application* 2012; 167-170.]
17. Ryabova V.V., Koshkin S.V., Chermnykh T.V. Rosacea. Seborrhea. Acne. Kirov: Kirov State Medical Academy, 2011: 160. [Рябова В.В., Кошкин С.В., Чермных Т.В. Розацеа. Себорея. Угревая болезнь. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2011: 160].
18. A.A. Kubanova, V.A. Samsonov, O.V. Zabnenkova. Modern features of pathogenesis and therapy of acne. *Vestn. dermatol. Venerol.*, 2003; (1): 9-15. [А.А. Кубанова, В.А. Самсонов, О.В. Забненкова. Современные особенности патогенеза и терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии, 2003; (1): 9-15.]
19. Samtsov A.V. The use of topic antibiotics for treatment of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2011; (1): 84-85 [А.В.Самцов. Топические антибиотики в лечении акне. Кафедра кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», г. Санкт-Петербург, Вестник дерматологии и венерологии, 2011; (1): 84-85.]
20. Samgin N.A., Monahov S.A. New in pathogenesis and local therapy of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2003; (2): 31-38. [Н.А. Самгин, С.А. Монахов. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи. Вестник дерматологии и венерологии, 2003; (2): 31-38.]
21. Alekseev L.P., Boldyreva M.N. Physiological functions of the HLA system - new views. *Allergologiya i immunologiya journal*, 2004; 5 (1): 27. [Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Физиологические функции системы HLA – новые представления. Журнал «Аллергология и иммунология» 2004; 5 (1): 27.]
22. Mayanskiy N.A., Mayanskiy A.N. Nomenclature and functions of the main histocompatibility complex. *Immunologiya journal*, 2006; (1): 43-46. [Маянский Н.А., Маянский А.Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости. Иммунология 2006; (1): 43-46.]
23. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and P. acnes GroEL. *Br J Dermatol* 2004, 150: 421-428. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2004.05762.x>
24. Guy R, Green MR, Kealey T: Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996, 106: 176-182. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12329907>
25. Downie MM, Sanders DA, Kealey T: Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br J Dermatol* 2002, 147: 869-878. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04946.x>
26. N.N. Murashkin. Antibiotic resistance of P. acnes in the treatment of acne. Ways for solving the problem. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2013; (6): 128-131. [Н.Н. Мурашкин. Антибиотикорезистентность P. acnes в терапии акне. Пути решения проблемы., Вестник дерматологии и венерологии 2013; (6): 128-131.]
27. Arancibia S.A., Caroll J. B., Aguirre I. M., Silva P. et al. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses. *Biol Res* 2007; 40: 97-112. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602007000200001>
28. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008; 24: 71-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yadr.2008.09.004>
29. L.V. Korneva. A modern understanding of the treatment of severe forms of vulgar acne in men. *Immunologiya journal*, 2009; (6): 373-375. [Л. В. Корнева Современное представление о лечении тяжелых форм вульгарных угрей у мужчин. Кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Иммунология. 2009; (6): 373-375.]
30. Pang Y, Liu Y. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23(1): 113.
31. Yang Z, Yu H, Cheng B. Relationship between the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and acne in the Han ethnic group. *Dermatology* 2009; 218(4): 302-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000202983>
32. A.V. Samtsov. Acne and acneiform dermatoses. М.:2009; 32-45.
33. Layton A.M. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C., eds. *Disorders of the sebaceous glands. Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010: 38-9.
34. Adaskevich V.P., Katina M.A. Treatment of acne in women with Regulon and Novinet. *Medicine*. 2004; (4): 71-73. [Адаскевич В.П., Катина М.А. Лечение акне у женщин препаратами Регулон и Новинет. Медицина. 2004; (4): 71-73.]
35. Kalinina N.A., Kanauzova I.M., Medvedeva O.V. A differentiated approach to the treatment of acne and hirsutism in women with hyperandrogenia. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2004; (3): 30- 32. [Калинина Н.А., Канаузова И.М., Медведева О.В. Дифференцированный подход к лечению угревой болезни и гирсутизма у женщин с гиперандрогенией. Вестник дерматологии и венерологии, 2004; (3): 30- 32.]
36. Drozhkina M.B., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. The role of HLA class I and II antigens in the development of seroresistance in patients who have come through syphilis. *Clin. Dermatol. Venerol.* 2009; (3): 21-24. [М.Б. Дрожжина, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева Значение антигенов гистосовместимости HLA I и II классов в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса, Клиническая дерматология и венерология, 2009; (3): 21-24.]

Сведения об авторах:

Рябова Вера Владимировна - ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ

Кошкин Сергей Владимирович – заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ, профессор, д.м.н. 8-912-825-4116 , koshkin_sergei@mail.ru.

Зайцева Галина Алексеевна - д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России

Евсеева Анна Леонидовна - ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ

Поступила 28.09.2017 г.