

Тбилисский государственный медицинский университет

На правах рукописи

Б Е Ж А Н И Д З Е З В И А Д

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ ДИСХРОМИЯХ КОЖИ**

14.00.11- кожные и венерические заболевания

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации, представленный на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Тбилиси

2006

Работа выполнена в институте кожных и венерических заболеваний

Научный руководитель – Кацитадзе Александр

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: -

Защита диссертации состоится ____ _____ 2006 г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета в _____ в Тбилисском государственном
медицинском университете (0177, г.Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного
медицинского университета (0160, г.Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 29).

Автореферат разослан ____ _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Кожа наибольший орган человека, который претерпевает воздействие разных факторов, таких как: солнечная радиация, травма, химические вещества, микроорганизмы и т.д. Специфическим механизмом защиты кожи является пигмент меланин, вырабатываемый во время меланогенеза. УФ лучи, которые повреждают кожу, поглощаются меланином, чем пигментированная кожа защищает организм от солнечных лучей. Меланоциты часто участвуют в патологических процессах. Нарушение нормальной функции этих клеток, биологии и меланогенеза вызывает различные дисхромии: витилиго, пигментные невусы, мелазмы и др. Поэтому гиперпигментация кожи снижает положительное влияние УФ лучей на выработку витамина Р стероидами эпидермиса.

Давно известно, что кожа является защитным покровом организма, но только в конце 80-х годов было доказано, что кожа является не только местом, где протекают иммунные процессы, но что она также активно участвует в них, одновременно выполняя роль центрального и периферического органа иммуногенеза (Кишевенко И.Н., 2001; Мазина М.Н. и соавт. 1993; Salman M., 1997; Nordlund J. J., 1988).

Кожа, и особенно его эпидермальный слой - первый орган-мишень разных иммунных реакций. Кроме того, эпидермис - первичная защитная линия против вторжения свободных радикалов. Поэтому кожа должна препятствовать вредному воздействию УФ лучей и нейтрализовать реактивные фотохимические продукты: радикал-анион супероксидного типа, перекись водорода и гидрокислые радикалы.

В норме эпидермис содержит разнообразные антиоксиданты (для снижения свободных радикалов кислорода и перекиси водорода). В сохранении целостности клеток эпидермиса специальное значение имеет фотохимическое образование гидрокислых радикалов как внешне, так и внутриклеточной перекиси водорода.

Клинические и биохимические исследования как здоровых лиц, так и пациентов с нарушениями пигментации, выявили взаимосвязь между свободно-радикальной защитной системой плазменной мембраны и биосинтезом меланина (Bae J.S. et al. 1997; Dimmeler S., Zeiter Z.M., 1997; Bowers R.R. et al., 1999). Считают, что существует связь между концентрацией свободных радикалов и пигментацией (De panfilis G. et al., 1993; Jimbow K. et al., 2000; Dereure O., 2000).

Большое значение имеет вторичное воздействие гормонов. При синдроме Кушинга, вследствие повышения в крови содержания β -МСГ развивается гиперпигментация кожи. Обнаружено, что при росте количества пигментных невусов повышается и риск развития меланом (Skenderkalnamas T.M. et al., 1995). Существующие данные о механизмах иммунного ответа в основном касаются гуморальных реакций тканей кожи при псориазе, дерматозах, красной угры и т.д. Тогда как роль эпидермиса в иммунных реакциях кожи во время депигментации остается невыясненным.

Меланогенез один из сложных фенотипов адаптации организма к окружающей среде, и несмотря на то, что нарушение пигментации кожи исследуется уже давно, его механизм все таки остается не до конца выясненным. Не уточнено, какие структуры клетки являются дефектными, что является причиной повреждения клетки. Поэтому в патофизиологии пигментации важно изучение различных регулирующих механизмов.

Цель исследования – Участие иммунологических и гормональных систем в изменениях меланогенеза при дисхромиях кожи.

Задачи исследования: 1) Изучение показателей клеточной, гуморальной и фагоцитарной активности при различных нарушениях пигментации.

2) Сравнительный анализ иммунологических параметров больных гипо- и гиперпигментацией.

3) Изучение гормонального статуса больных дисхромией кожи.

4) Определение корреляции между иммунологическими и гормональными параметрами больных гипо- и гиперпигментацией.

Научная новизна работы. Современными биохимическими методами проведено комплексное исследование меланогенеза. Установлен его механизм, роль иммунных и гормональных систем. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении апоптоза, что является значительным фактором в депигментации. Полученные результаты дают новую информацию о механизмах меланогенеза.

Исследованы механизмы нарушения клеточной и гуморальной систем во время гипо- и гиперпигментации, которые практически не были изучены.

На основе полученных данных определена гипотетическая модель, описывающая клеточные и гуморальные взаимосвязи при развитии гипо- и гиперпигментации.

Практическая ценность работы. Полученные данные имеют большое значение в разработке новых подходов к терапии этих заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту: 1) Исследование иммунного статуса лиц с депигментацией кожи дает значительную информацию в определении механизма патогенеза данного заболевания.

2) Значения иммунорегулирующих индексов указывают на изменение иммунного фона и активности иммунокомпетентных клеток.

3) Определение содержания α -МСГ, АКТГ объясняет механизм регуляции меланогенеза.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании научного совета Института кожных и венерических заболеваний (протокол №3 от 11.05.2006 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 научных работ (см. в конце автореферата).

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на грузинском языке, содержит 91 страниц, отпечатанных на компьютере. Состоит из вступления, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицами и 5 рисунками. Библиографический указатель включает 82 источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах клинико-лабораторных исследований лиц с нарушениями пигментации. Работа проводилась 2004-2006 г. Проведены исследования больных, находящихся под наблюдением в НИИ кожных и венерических заболеваний и в клинике GINN Кузанова.

Клиническая характеристика больных. Исследовано 115 больных с нарушением меланогенеза. Гипопигментация представлена витилиго, а гиперпигментация – пигментным невусом. I группу составили 89 (77,4%) больных с гипопигментацией (витилиго), из них 42 (47,2%) мужчин и 47 (52,8%) женщин (рис. 1); II группу – 26 (22,6%) больных с гиперпигментацией (пигментный невус); возраст больных - от 16 до 85 лет.

Клинический диагноз витилиго основывался на наличии белых пятен на коже. Больные распределены по длительности и течению заболевания от 3 недель до 11-12 года (рис. 2).

Рис. 1. Количество больных с витилиго при различных выражениях процесса

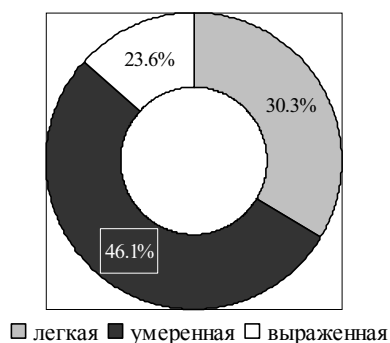
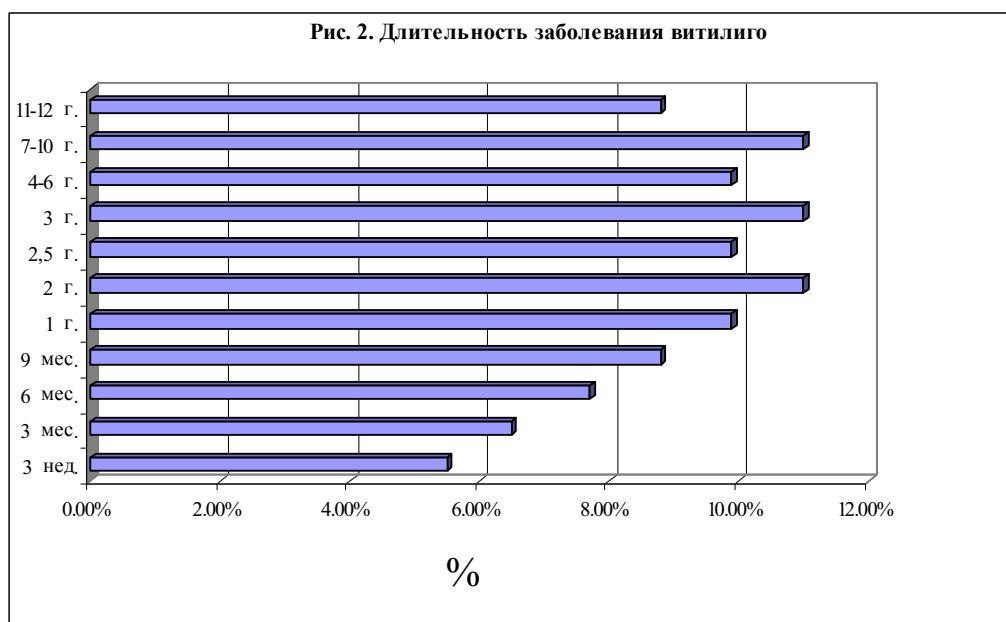


Рис. 2. Длительность заболевания витилиго



По степени активности заболевания 27 (30,3%) больным установлена легкая, 41 (46,1%) – умеренная, а 21 (23,6%) – выраженная форма витилиго. У 68 (74,7%) больных

обнаружены сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, острый бронхит, гайморит, неврастения, хронический колит. Среди 26 больных с пигментным невусом было 10 (38,5%) мужчин и 16 (61,5%) женщин. Из них у 12 (46,2%) установлен интрадермальный невус, у 8 (30,7%) – фиброэпителиальный невус и у 6 (23,1%) – невус Сетона; из сопутствующих заболеваний – хронический бронхит, сердечно-сосудистая дистония, хронический колит, гастрит, сахарный диабет. Контрольную группу составили 40 человек (15 мужчин и 25 женщин) от 20 до 50 лет с нормальной пигментацией кожи.

Клинические особенности больных с витилиго (I группа)

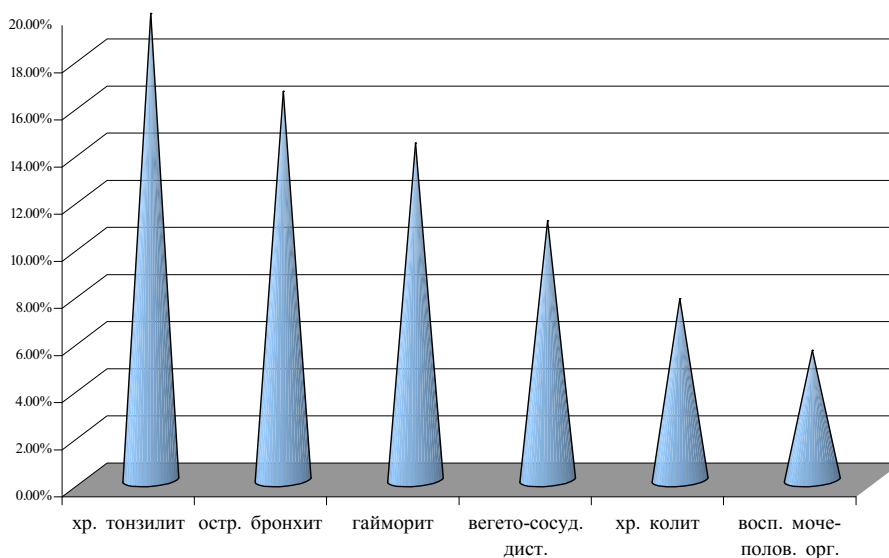
В I группу вошли 89 (77,4%) больных с витилиго; из них 42 (47,2%) мужчин и 47 (52,8%) женщин.

Витилиго чаще болеют мужчины от 26 до 30 лет а женщины от 16 до 20 лет.

Клинический диагноз витилиго основывался на наличии белых пятен кожи, которые симметрично расположены вокруг глаз, рта, на теле и т.д.

Сопутствующие заболевания обнаружены у 68 (74,7%) больных. Чаще встречался хронический тонзиллит (18 (19,8%)), острый бронхит (15 (16,5%)), гастрит (13 (14,3%)), вегето-сосудистая неврастения (10 (11,0%)), хронический колит (7 (7,7%)) (рис. 3). В 43,9% случаев одновременно обнаружилось несколько патологий. 28 (30,8%) пациентов в прошлом болели инфекционными заболеваниями, чаще по причине простуды (54,9%).

Рис.3. Сопутствующие заболевания больных I группы



Клинические особенности пациентов с пигментным невусом (II группа)

Исследовано 26 пациентов с пигментным невусом; из них 10 (38,5%) мужчин и 16 (61,5%) женщин. У 12 (46,2%) пациентов диагностирован внутридермальный (вульгарный) невус, у 8 (30,7%) – фиброэпителиальный, и у 6 (23,1%) – невус Сетона (рис. 4).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение иммунной системы пациентов

Определяли параметры клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы. Изучалась венозная кровь и сыворотка крови. Для исследования применялись иммунологические тесты: Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, В-лимфоциты; определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число). Исследования IgA, IgM и IgG проводились Методом Johndan-a.

Для исследования IgA, IgM и IgG применялся иммуноферментный анализатор STAT FAX 3200 (AWARENESS TECHNOLOGY INC) (США).

Определение гормонального спектра

Гормональный спектр оценивался изучением содержания в крови α -МСГ, АКТГ и кортизола. Гормоны определяли методом радиоиммунологического анализа (РИА), сущность которого состояла в применении измерителя радиоактивности для детекции специфического комплекса антиген-антитело, который образуется в следствие иммунной реакции с исследуемым веществом. В РИА связывающим реагентом используются антитела, которые являются гамаглобулинами и которые получают с помощью специфической иммунизации животных.

Для статистической обработки использовался критерий Мана-Уйтни; для корреляционного анализа – критерий Пирсона (r) и Спирмена (r_s) (Кланц С.Т., 1999). Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica (Statsoft, USA).

Сравнительный анализ иммунного и цитокинного статуса больных с депигментацией

Изучались факторы неспецифической защиты, Т- и В-лимфоциты (табл. 1).

Таблица 1. Показатели иммунного статуса больных с депигментацией

Иммунные параметры	Группы		
	I – витилиго (n=89)	II – невусы (n=26)	III- контрольная (n=40)
показатели клеточного звена			
Зрелые Т лимфоциты	67,6*(56,7-78,2)	56,3* (51,3-60,8)	64,7 (55,1-75,0)
Т – хелперы	36,7(26,1-52,8)	38,0* (27,1-68,0)	37,0 (24,8-61,6)
Т – супрессоры	31,0*(24,9-38,4)	24,3 (18,2-32,5)	26,4 (20,1-32,3)
В - лимфоциты	10,7 (8,9-12,0)	7,7 (7,2-9,3)	9,2 (8,2-9,8)
показатели гуморального звена			
IgG g/l	7,9 (6,9-10,8)	11,3* (9,9-11,8)	9,7 (9,1-10,4)
IgM g/l	0,97(0,84-1,10)	1,13 (1,06-1,30)	1,0 (0,86-1,04)

IgA g/l	1,27*(1,04-1,61)	1,80 (1,64-2,10)	1,72 (1,59-2,10)
фагоцитарная активность			
фагоцит. индекс	38,2(36,1-50,1)	37,0 (34,6-50,7)	40,3 (37,8-52,1)
фагоцит. число	3,1 (3,0-3,7)	2,7 (2,0-2,9)	3,2 (3,1-3,4)

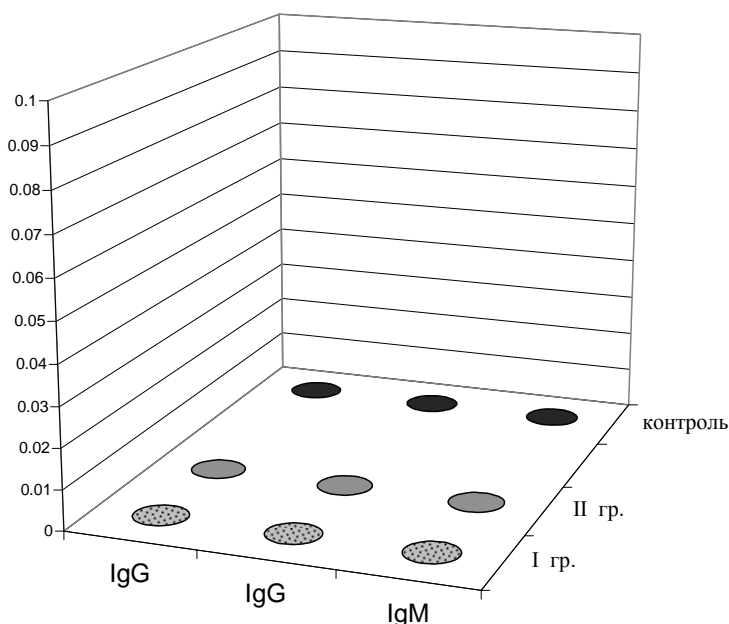
Примечание * - разница достоверна ($p < 0,05$)

Из таблицы видно, что у больных с депигментацией кожи наблюдаются изменения в иммунном статусе. В группе витилиго количество зрелых Т-лимфоцитов значительно больше, чем в остальных группах. Во всех группах больных с депигментацией кожи отмечаются изменения таких показателей клеточного иммунитета как хелперы и В-лимфоциты.

У больных витилиго (I группа) отмечается высокий уровень (1,2-раза) супрессоров по сравнению с контролем. При этом количество хелперов незначительно уменьшено. Во II группе (невусы) соотношение параметров иммунного статуса носил противоположный характер – Т-хелперы 1,4-раза превышали контрольный показатель, и на столько же понижено содержание Т-супрессоров в сыворотке крови. В III группе количество хелпер-индукторов и супрессор-цитокинов уменьшено на 3,3% по сравнению с контролем. Количество В-лимфоцитов периферической крови в I группе на 14,1% больше, а в II группе на 5,4% меньше контроля.

Концентрация IgA и IgG в I группе, по сравнению контрольной группой, снижено на 9,2% и 27,7% соответственно. В II группе, в отличие от I группы, содержание IgA и IgG превышает контрольный показатель на 18,4% и 2,2% соответственно. Результаты иммунологических исследований свидетельствуют о выраженных изменениях иммунной системы у больных витилиго и невусами. Эти изменения - важнейший механизм, вызывающий деструкцию меланоцитов. Наши данные согласуются с данными M.Wintren и B.A.Gilchrest (1996).

Рис. 4 Содержание иммуноглобулинов в исследуемых группах



У больных с гипопигментацией кожи выявлена положительная корреляция между цитокинами и субпопуляциями лимфоцитов. В группе больных с витилиго имеет место

повышение реактивности Т-клеточного звена иммунитета. Можно предположить, что при гипопигментации эти клетки влияют на деструкцию меланоцитов, чем способствуют процессу депигментации.

У больных с невусами обнаружена гипореактивность зрелых Т-лимфоцитов и Т-супрессоров. Поражение меланоцитов вызвано не только эндогенными, но и экзогенными факторами, и в первую очередь УФ излучением, которое оказывает как иммуностимулирующее, так и иммуносупрессорное воздействие.

В исследованных группах степень нарушения Т-клеточного звена иммунной системы у больных витилиго оказалась значительно высокой. Как видно и таблицы, понижение уровня Т-лимфоцитов было более значительным в III (57,9%) и II (51,3%) группах, а высокая концентрация была в I группе (45%).

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунитета по группам наблюдения

Параметры	I (n=89)		II (n=26)	
	Абс.	%	Абс.	%
Зрелые Т-лимфоциты	41	45,0	-	-
	-	-	40	51,3
Т-хелперы %	11	12,1	43	56,1
	-	-	-	-
Т-супрессоры %	47	51,6	-	-
	-	-	12	15,4
В-лимфоциты %	47	51,6	-	-41,8
	-	-	32	

Следовательно, изучение состояния иммунной системы и цитокинового статуса больных с депигментацией кожи дает возможность предположить нарушения иммунного ответа, что выражается изменениями зрелых Т-лимфоцитов. Полученные данные имеют важное значение для выяснения взаимосвязи между иммунным ответом и депигментацией.

Иммунный и цитокиновый статусы больных с витилиго

Полученные результаты показывают, что параметры иммунитета изменяются параллельно со степенью активности болезни. Если уровень Т-лимфоцитов в 1.1 группе почти не отличается от контрольной, то в 1.2 и 1.3 группах этот показатель повышен на 2,9% и 10,6% соответственно.

Содержание Т-супрессоров у больных с легкой формой оставалось в пределах нормы, но с обострением процесса оно снижается. Разница между 1.1 группой и контролем составил 1,3%, 1.2 – 2,4% и 1.3 – 5,4%.

Значительны изменения в составе цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышение содержания Т-супрессоров в 1.1 группе статистически не достоверно ($p > 0,05$). По мере активации витилиго количество Т-супрессоров повышалось в 1.2 и 1.3 группах и составило 32,3% и 34,7% соответственно. Содержание натуральных киллеров в 1.1 группе было на уровне с контролем, но с активацией процесса оно повышалось и в 1.2 и 1.3 группах составило 22,0% и 30,3% соответственно.

Таблица 3. Показатели иммунного статуса больных с витилиго с учетом степени активации процесса

Иммунные параметры	Группы исследования			
	1.1 гр. (n=31)	1.2. гр. (n=48)	1.3. гр. (n=10)	контроль (n=40)
Т-лимфоциты	64,6 (54,2-72,1)	67,1 (57,2-74,6)	70,2 (64,3-74,1)	64,7 (55,1-75,0)
Т-хелперы %	36,2 (35,7-44,1)	35,9 (27,1-52,1)	34,9 (26,1-49,8)	37,0 (24,8-61,6)
Т-супрессоры %	29,0 (24,9-31,2)	33,3 (27,1-38,6)	34,7 (30,0-39,5)	26,4 (20,1-32,3)
В-лимфоциты %	64,6 (54,2-72,1)	67,1 (57,2-74,6)	70,2 (64,3-74,1)	64,7 (55,1-75,0)
IgG г/л	9,4 (8,5-10,7)	10,4 (9,3-11,5)	10,8 (9,5-12,2)	9,2 (8,2-9,8)
IgM г/л	9,2 (7,9-10,5)	9,0 (6,8-10,7)	9,3 (7,6-11,0)	9,7 (9,1-10,4)
IgA г/л	0,95 (0,88-1,01)	0,97 (0,85-1,10)	1,10 (0,91-1,11)	1,0 (0,86-1,04)

Изменения В-лимфоцитов и Т-супрессоров имеют противоположный характер – с активацией процесса повышается их уровень. Так, например, содержание В-лимфоцитов повышается на 2,5%, 11,7% и 6,7% соответственно.

У больных витилиго содержание иммуноглобулинов снижено: концентрация IgG - на 7,2% в 1.1 и 1.2 группах по сравнению с контролем; в 1.3 группе – незначительно по сравнению с 1.1 и 1.2 группами, но на 5,1% по сравнению с контролем; уровень IgA снижается во всех группах больных: в 1.1 и 1.3 группах в 1,4 раза ($p < 0,05$), а в 1.2 группе – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Низкий уровень IgM характерен для 1.1 группы.

У больных с витилиго иммуноглобулинемия связана с дисбалансом иммунорегуляторных Т-клеток. В этой группе больных также отмечается снижение функциональной активности нейтрофилов, что выражается уменьшением фагоцитарного индекса.

Иммунная недостаточность у больных с витилиго выражается дисбалансом субпопуляции Т-клеток и сокращением количества иммуноглобулинов. На основе полученных данных можно предположить, что изменения иммунной системы при болезни витилиго могут быть причиной уничтожения меланоцитов.

Иммунный и цитокиновый статус во время гиперпигментации

По формам невусов эту группу (26 пациента) разделили на 3 подгруппы. 2.1 подгруппу составили 12 пациентов с внутридермальным невусом, 2.2 – 8 пациентов с фиброэпителиальным невусом, а 3.3 – 6 пациентов с невусом Сетона.

В таблице №10 приведены показатели иммунного статуса этой группы.

Таблица 4. Показатели иммунного статуса больных с невусами (II группа)

Иммунные параметры	Группы исследования			
	2.1 гр. (n=12)	2.2 гр. (n=8)	2.3 гр. (n=6)	контроль (n=40)
Зрелые Т-лимфоциты	57,4 (53,1-60,2)	56,5 (54,2-61,3)	54,0 (52,4-60,8)	64,7 (55,1-75,0)
Т-хелперы %	37,2 (27,1-55,3)	38,7 (28,9-57,4)	40,3 (32,2-59,2)	37,0 (24,8-61,6)
Т-супрессоры %	26,0 (22,4-32,5)	25,7 (21,3-33,9)	24,3 (19,1-29,5)	26,4 (20,1-32,3)
В-лимфоциты %	9,0 (8,6-9,4)	8,7 (8,2-9,2)	8,2* (8,3-9,0)	9,2 (8,2-9,8)
IgG г/л	11,3 (10,1-12,9)	11,5 (10,7-12,5)	12,0 (10,4-12,4)	9,7 (9,1-10,4)
IgM г/л	1,12 (1,08-1,17)	1,12 (1,05-1,20)	1,19 (1,07-1,31)	1,0 (0,86-1,04)
IgA г/л	1,79 (1,66-1,93)	1,84 (1,69-1,99)	1,91* (1,71-2,11)	1,72 (1,59-2,10)

Как видно из таблицы, пациентам 2.1 и 2.2 групп свойственен понижение уровня зрелых Т-лимфоцитов в среднем на 9,6%-ов; повышение уровня тех клеток, которые экспрессируют раннюю и позднюю стадии активации. В этой группе, по сравнению с контролем, повышается количество Т-хелперов, а количество лимфоцитов Т-супрессоров снижается. Аналогичная картина наблюдается и в группе пациентов с невусом Сетона. Это наверно связано с тем фактом, что невус – иммунозависимая болезнь, и взаимосвязана с меланомой (Мордовцева В.В., 2000).

Проведенное исследование показывает, что с увеличением размеров пигментных невусов возрастает и риск развития патологического процесса. У пациентов с вентридермальным невусом клиническая картина не выражена.

Анализ выявленных изменений Т- и В- систем иммунитета у больных с депигментацией кожи

Выявление состояния клеточного и гуморального звеньев иммунологической резистентности, также неспецифического ответа иммунной защиты у больных с витилиго и гиперпигментацией показал существование взаимосвязи между иммунологическими параметрами, со свойственной клинической картиной дисхромии.

Изменения субпопуляционного содержания лимфоцитов периферической крови носит гораздо более выраженный характер у больных с активной степенью дисхромии. Иммунный статус соответствует процессу (табл.11).

Форма депигментации	Иммунный статус
ВИТИЛИГО	Клеточное звено: Т-лимфоцитов (2,5%), (Т-супрессоров 27,78%), В-лимфоцитов (16,3%) Гуморальное звено: угнетение иммуноглобулинов (G- 9,2%; А – 27,7%)
ПИГМЕНТНЫЙ НЕВУС	Клеточное звено: Т-хелперов (4,3%), Т-лимфоцитов (10,2%), Т-супрессоров (4,4%) Гуморальное звено: повышение количества иммуноглобулинов (G- 18,4%; А – 2,2%)

Изменения выражаются способностью нейтрофилов к фагоцитозу и умиранию.

Анализ иммунограм пациентов выявил изменения следующих показателей: Т-хелперов, IgA и IgG – супрессоров. С учетом индекса оценивалась степень иммунных нарушений всех больных. У 32,3% больных выявлена I степень иммунных нарушений (ИН) с Т-клеточной супрессией иммунной системы, у 34,9% – I степень ИН с Т-клеточной стимуляцией. В 38,9% случаев отмечена В-клеточная стимуляция I и II степени. Гиперпродукция IgA III степени выявлена у 23,9% пациентов с ИН. Гиперпродукция IgG II степени констатирована в 33,6% и 8,4% случаев, а гипопродукция – в 9,3% и 9,7% случаев.

Изменения содержания МСГ, АКТГ и кортизола в группе больных витилиго

Меланоцитостимулирующий гормон (МСГ) вырабатываемый промежуточными клетками гипофиза участвует в синтезе меланина. Существует два вида МСГ - α и β -формы. α -МСГ является тридекапептидом. Схожий по структуре с МСГ полипептидный гормон АКТГ вырабатывается в передней доле гипофиза. α -МСГ входит в состав молекулы АКТГ (Розен В.Б., 1984). Идентичный для обоих гормонов гептапептидный фрагмент определяет существование такого общего свойства как воздействие на пигментацию меланоцитов. Выработка гипофизом этих гормонов регулируется гипоталамусом. Мы определяли концентрацию α -МСГ и АКТГ в крови при разных степенях активности витилиго (табл.12).

Таблица 6. Содержание в крови α -МСГ и АКТГ у больных с витилиго (n=89)

Группы	α -МСГ (нг/л)	АКТГ (нг/л)
Контрольная (n=40)	48.7 (40.8-57.5)	13.4 (12.9-14.0)
1.1. легкой степени (n=27)	48.0 (42.7-50.9)	13.1 (12.0-14.2)
1.2. умеренной степени (n=41)	41.3* (35.8-46.8)	12.1 (11.5-12.8)
1.3. выраженная (n=21)	39.0* (32.2-45.9)	11.5* (11.0-12.1)

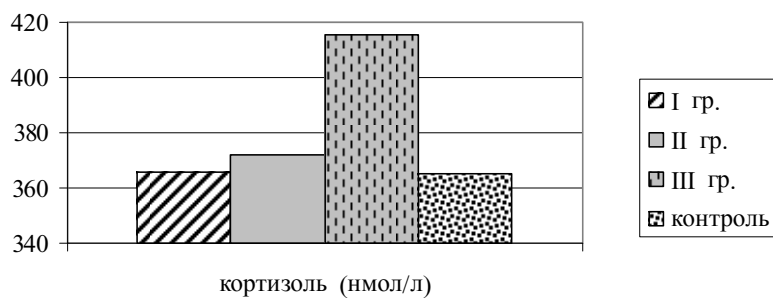
Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем

Из таблицы видно, что в контрольной группе концентрация α -МСГ в крови в среднем составляет 48,7% нг/л (варьирует от 40,8 до 57,5 нг/л); у больных с легкой формой витилиго разница с контрольной группой не выяснена, но при вычислении среднего показателя отмечалась тенденция уменьшения. В 1.2 группе α -МСГ

уменьшается в среднем на 15,2% по сравнению с контролем, а в 1.3 группе концентрация этого гормона снизилась еще больше и составила 20%.

Изменение содержания α -МСГ сопровождается изменениями уровня кортикотропина и кортизола в крови (рис. 13).

Рис. 5 Концентрация кортизола у больных с разной степенью витилиго



Уровень АКТГ в 1.1 группе ближе к уровню контрольной группы. Концентрация кортикотропина в крови была снижена только у 9 (9,8%) из 31 больных.

В этой группе уменьшение кортизола в крови также не отличается от нормы. Кортизол – основной гормон коры надпочечной железы. Он влияет на разложение белков и липидов в периферических тканях. Концентрация гормона варьирует в пределах нормы – от 351,7 до 380,4 нмол/л. А у пациентов с умеренной степенью витилиго, наоборот – уровень кортизола составил 379,2 нмол/л, что в 1,8 раза больше контроля. Повышение его уровня сопровождается снижением концентрации АКТГ в крови на 9,7% и 7,6% по сравнению со здоровыми пациентами и пациентами с легкой формой. Выраженный процесс характеризуется низким уровнем кортикотропина и высоким уровнем кортизола. У больных 1.3 группы уровень кортизола снизился на 13,6%, по сравнению с контролем.

Установлено, что при выраженной форме витилиго снижается уровень α -МСГ и увеличивается уровень кортизола. Причиной изменений этих гормонов во время витилиго является функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы.

Исследования выявили, что высокий уровень концентрации α -МСГ (41,7-49,8 нг/л) и АКТГ (12-12,5 нмол/л) отмечается у многих пациентов. Исследование выявило высокое процентное соотношение больных, имеющих концентрацию в пределах 41,7-49 нг/мл, а АКТГ – 12,12,5 нмол/л) (табл. 14).

Таблица 7. Распределение больных по уровням секреции α -МСГ и АКТГ

Параметры	Концентрация	Число больных (n=89)	
		Абс.	%
α – mmh (нг/л)	33.4-36.5	21	23.0
	37.0-40.7	24	26.4
	41.7-49.8	35	38.4
АКТГ (нмол/л)	11.2-11.9	28	30.8
	12.0-12.5	33	36.3
	12.7-13.8	22	24.2

Исследование выявило, что количество больных с низким уровнем α -МСГ и АКТГ в 1.2 группе составляет 91,7% и 87,5% соответственно. Снижение секреции α -МСГ и АКТГ соответственно на 66,7% и 83,3% определяет клиническое течение болезни.

Во время исследования часто отмечается снижение секреции α -МСГ (67 больных – 75,2%), АКТГ (63 больных – 70,7%) и повышение уровня кортизола (33 больных – 37,0%).

Установлена корреляция между концентрациями α -МСГ, АКТГ и кортизола и процессом витилигизации. Корреляция достоверна при выраженной форме витилиго. Уровни α -МСГ и кортизола в крови умеренно коррелируют при легкой форме заболевания и отрицательно – при умеренных и выраженных формах. Как линейная (r), так и безпараметренная (r_s) корреляция отмечена у больных с выраженным процессом.

Сила воздействия этих гормонов зависит от их уровня в крови, который регулирует фермент нейтральная эндопептидаза. В свою очередь на этот фермент действуют УФ лучи.

У больных с разной степенью витилиго отмечается низкий уровень α -МСГ и АКТГ в крови. Изменения более ярко выражены во время прогрессирования процесса. При умеренном процессе концентрация АКТГ снижается на 9,7%, а α -МСГ – на 15,2%, при выраженной форме – на 14,2% и 20% соответственно. При этом выявлено снижение уровня кортизола в группе больных с умеренным процессом на 1,8%, а при выраженном процессе – на 13,6%.

Таким образом, низкая концентрация α -МСГ и АКТГ и высокая – кортизола создают благоприятные условия для гипопигментации. При этом эти параметры не зависят друг от друга и во время терапии должна учитываться связь между их концентрациями в крови.

Изменения содержания МСГ, АКТГ и кортизола у больных с гиперпигментацией кожи (ГПК)

Одним из специфических защитных механизмов кожи от УФ излучения является образование меланина, который поглощает вредные для кожи УФ лучи. Гипоталамус регулирует меланогенез с помощью стимуляции средней части гипофиза, который вырабатывает МСГ. Меланоциты чувствительны к гормонам, которые вместе с УФ излучением являются стимулирующими факторами меланогенеза.

Меланоциты часто включаются в разные патологические процессы, в частности, в дисхромии. Но причины повреждения меланоцитов и нарушения меланогенеза еще не до конца выяснены. Предполагают, что при ГПК большое значение имеет вторичное воздействие гормонов (Кань, Чернух, 1982; Scender – Kalmenas T.M. et al., 1995; Schallreuter K.U. et al., 1999). В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям нарушений метаболизма тирозина. Поэтому во время невусов большой интерес представляет изучение клинического течения ГПК с помощью биохимических маркеров.

Таблица 8. Содержание в крови гормонов системы гипофиз-надпочечников у больных ГПК

Группы	α -mmh (нг/л)	АКТГ (нмол/л)	Кортизол (нмол/л)
Контрольная (n=40)	48.7 (40.8-55.7)	13.4 (12.9-14.0)	365.4 (328.5-403.6)
Внутридермальный невус (n=12)	49.3 (41.7-57.9)	14.1 (13.0-16.2)	366.0 (319.7-413.8)
Фиброэпителиальный невус (n=8)	51.3 (44.8-58.8)	18.3* (14.4-21.8)	359.3 (318.9-400.0)
Невус Сетона (n=6)	59.2* (53.2-64.9)	22.7* (21.4-23.1)	343.9* (316.5-371.4)

примечание * - $p < 0.05$

Проведенный анализ содержания уровня АКТГ в крови зафиксировал высокий уровень гормона у пациентов с фиброэпителиальным невусом и невусом Сетона. Нужно отметить, что высокая секреция АКТГ и α -МСГ сопровождается большим размером невуса – 4,6-5 мм. У лиц с обыкновенным врожденным невусом уровень кортизола и α -МСГ не отличается от контроля (13,4 нмол/л) и ровень 14,1 нмол/л.

В группах фиброэпителиального невуса и невуса сетона выявлено снижение концентрации гормона надпочечной железы – кортизола, который составил 359,3 нмол/л и 343,9 нмол/л (норма 365,4 нмол/л, $p < 0,05$) соответственно.

Изменение концентрации кортизола в группе внутридермальных невусов незначителен. Сравнительная оценка гормонов секреции по группам приведена в табл. 9.

Таблица 9. Сравнительная характеристика гормонов гипофиза и надпочечной железы больных с пигментным невусом

Гормоны	Группы		
	Пигментные невусы (n=26)		
	Внутридермальный (n=12)	Фиброэпителиальный (n=8)	Невус Сетона (n=6)
α -МСГ > нг/л	2 (5,4)	12 (52,2)	14 (77,8)
АКТГ > 14 нмол/л	13 (35,1)	18 (78,3)	18 (100)
Кортизол < 328 нмол/л	9 (24,3)	12 (52,2)	11 (61,1)

У больных с пигментным невусом уровень α -МСГ увеличен в 35,5%, а АКТГ – в 62,8% случаев. Низкий уровень кортизола отмечен у 41% больных. В группе больных с невусом Сетона уровень концентрации α -МСГ и АКТГ увеличивается на 77,8% и 100% соответственно, а кортизола - снижается на 61,1% (<328 нмол/л).

Таким образом, в группе пациентов с невусами выявлена гиперсекреция гормонов, стимулирующих пигментный обмен.

Проведенный корреляционный анализ выявил корреляцию между гормонами гипофиза и надпочечной железы: положительную между α -МСГ и АКТГ и умеренно-отрицательную между кортизолом и этими гормонами.

Таким образом, у больных с ГПК выявлен высокий уровень гормонов гипофиза, участвующих в меланогенезе. Содержание α -МСГ в группе пигментных невусов в среднем составило 53,3 нг/л (48,7 нг/л в контроле), а АКТГ – 18,4 нмол/л (13,4 нмол/л – в контроле).

В этой группе, по сравнению с контрольной, разница уровня кортизола незначительна – 361,5 нмол/л (365,4 нмол/л в контроле). Увеличение концентрации гипофизарных гормонов и снижение кортизола коррелировали с видами невусов. В частности, выраженные изменения наблюдаются у пациентов с фиброэпителиальным невусом и невусом Сетона.

Исследования выявили, что у больных с ГПК положительно коррелируют α -МСГ и АКТГ. Таким образом, существует взаимосвязь между гормонами гипофиза и надпочечной железы.

Обсуждение полученных результатов

Можно предположить, что высокая и низкая концентрация гормонов приводит к изменениям меланогенеза и адекватному ответу меланоцитов. Секреция АКТГ при депигментации изменяется более сильно, чем α -МСГ, особенно при гиперпигментации. Общность первичных структур пептидных цепей АКТГ и α -МСГ обуславливает потенциальную возможность проявления их общих функциональных свойств. К таким свойствам относятся эффект пигментации гормона АКТГ и активация стероидогенеза с помощью МСГ.

Приведенные данные свидетельствуют, что меланоциты отвечают на изменения концентрации α -МСГ и АКТГ повышением или понижением меланогенеза. Активация процесса также связана с УФ излучением. Биохимические нарушения (дефицит или повышенная концентрация гормонов гипофиза и надпочечника) обусловлены повреждением клеток.

Взаимосвязь иммунных и гормональных систем у больных с депигментации кожи

В высокоорганизованных биологических системах основой функционального равновесия как системы, так и целого организма являются внутри- и межсистемные связи, которые представляют один из факторов существования системы. Сложная многокомпонентная организация и множество уровней регуляции иммунной системы дает основу считать ее высокоорганизованной системой со специальными механизмами регуляции и управления. Она содержит противоположности (системы и антисистемы), которые взаимосвязаны и взаимоисключающи. В лимфоциты существуют субпопуляциями, которые выполняют хелперные и супрессорные эффекты (системные и антисистемные реакции). Поэтому иммунодефицит может быть обусловлен как угнетением Т-хелперов, так и активацией Т-супрессоров. При аутоиммунных заболеваниях происходят противоположные изменения. Каждая реакция иммунной системы – это специфическое воздействие на систему. Реакция систем и антисистем подчиняется эндокринным, нервным и наследственным факторам. В иммунных системах, как и в других биологических системах внутренняя детерминация дополняется внешней.

При этом специальное свойство аутоиммунных компонентов системы и антисистемы сохраняется. В частности, при повреждении гипоталамуса уменьшается возможность иммунного ответа (количественная модуляция), но сохраняется специфичность реакции.

Таким образом, однотипных нарушений функций иммунной системы (иммунодефицит) можно достигнуть с помощью повреждения разных механизмов, которые обеспечивают гомеостаз регуляции системы и антисистемы.

При витилиго меланоциты исчезают, то есть происходит отмирание этих клеток, что обуславливает возникновение гипопигментированных зон на коже. Отмирание клеток может быть обусловлено разными факторами: иммунными и эндокринными.

Данное исследование показало, что у больных с витилиго повышено количество Т- и В-лимфоцитов, супрессоров и кортизола, а концентрация α -МСГ и АКТГ – снижена.

У пациентов с пигментными невусами отмечено повышение количества Т-хелперов, АКТГ и МСГ, а также понижение Т-лимфоцитов, супрессоров и кортизола.

Таким образом, апоптоз регулируется на разных уровнях. Приведенные данные имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Нами было проведено наблюдение лечения витилиго препаратом витиксом в течении 6 месяцев. Клинически улучшение оценивалось процентностью депигментации по сравнению размерами белых пятен. Различали лёгкую, умеренную и выраженную. При витиксе наблюдали следующие реакции: вылечивание, улучшение, и не улучшение. После лечения улучшение наблюдалось у 10 пациентов (83,3%). Не улучшение наблюдалось у 2 пациентов (16,7%). Побочные явления наблюдались у 3 пациентов (25%). Препарат витекс эффективен, так как большинство пациентов отмечали средне-незначительное улучшение.

ВЫВОДЫ

1. Установленный дисбаланс параметров иммунного статуса у больных с дисхромией кожи является одной из причин патологии меланоцитов.
2. Характер иммунных сдвигов у больных с нарушениями пигментации кожи определяется степенью функциональной напряженности регуляторной системы организма и зависит от выраженности и продолжительности процесса. Параметрами, определяющими изменение иммунного статуса в этом процессе, являются активность Т-лимфоцитов (2,5%), Т-супрессоров (28,78%) и В-лимфоцитов, с угнетением иммуноглобулинов (G – 9,2%, A – 27,7%).
3. У больных с ГПК отмечаются выраженные изменения иммунного спектра, которые во время пигментных невусов выявляются повышенным числом Т-хелперов (4,3%), Т-лимфоцитов (10,2%) и угнетением Т-супрессоров. В случае гуморального иммунитета отмечается увеличение концентрации иммуноглобулинов (G – 18,4%, A – 2,2%).
4. У больных с витилиго содержание α -МСГ составил 42,8 нг/л (норма – 48,5 нг/л), у лиц с пигментным невусом – 53,3 нг/л. Во время гипопигментации концентрация АКТГ составила 12,2 нмол/л, а во время гиперпигментации в группе невусов – 18,4 нг/л (норма – 13,4 нмол/л), уровень кортизола соответственно 384,5 нмол/л и 356,4 нмол/л (норма – 365,4 нмол/л).

5. Корреляционный анализ иммунологических и гормональных параметров выявил, что в условиях депигментации существует сложная взаимосвязь между этими параметрами и системой межклеточных регуляций.
6. Препарат витекс хорошо переносится, легко применяется. Для лечения разных форм витилиго рекомендуем препарат витикс. Витикс положительно влияет на депигментацию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании лиц с нарушением пигментации кожи рекомендовано комплексное изучение иммунной и гипофизарно-надпочечной систем.
2. Целесообразно изучение иммунного статуса. Знание механизмов иммунных нарушений дает возможность усовершенствовать дифференциальную диагностику.
3. Для определения механизмов регуляции пигментации кожи необходимо исследование α -МСГ и АКТГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Бежанидзе З. - Оценка состояния психоэмоциональной сферы у больных витилиго - Экспериментальная и клиническая медицина 2006, N 1 (26), 39-40.
2. Бежанидзе З., Иакобадзе Б., Шавдия Н. – Опыт использования «Витикса» в лечении витилиго - Экспериментальная и клиническая медицина 2006, N 2 (27), 36-38 (на груз. яз.).
3. Бежанидзе З. – Лечение витилиго синергизмным воздействием кварца и витаминов – saqarTvelos samedicino moambe, N 1, 106-109.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ –адренокортикотропный гормонь
ГПК – гиперпигментация кожи
МСГ – меланостимулирующий гормонь
УФ – ультрафиолетовые
ИГ - иммуноглобулины