

# Иммунная система кожи



**В. В. Базарный**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
клинической лабораторной и  
микробиологической  
диагностики, главный научный  
сотрудник Центральной  
научно-исследовательской  
лаборатории Уральской  
государственной медицинской  
академии, г. Екатеринбург

Известно, что в состав иммунной системы человека входят в том числе и лимфоидные клетки кожи. Но как связана иммунная система кожи с иммунной системой организма? Влияет ли состояние иммунитета кожи на ее внешний вид? И в каких случаях, прежде чем начинать эстетическую коррекцию состояний кожи, нам стоит позаботиться о поддержке ее иммунитета? Попробуем разобраться.

Кожа является крупнейшим специализированным органом человека, площадь которого составляет 2 м<sup>2</sup>, а масса — почти 3 кг. Она выполняет ряд важнейших функций. В частности, кожа — это барьерный орган и, что особенно важно отметить, подобно тимусу, она является местом, где созревают некоторые типы иммунных клеток и протекают иммунологические реакции. В принципе, в каждом барьере представлены все типы клеток, способные осуществлять широкий спектр иммунных реакций. Это дает основание считать кожу органом иммунной системы.

В начале 80-х гг. XX века была сформулирована концепция лимфоидной ткани кожи — skin-associated lymphoid tissue (SALT), которая продолжает развиваться и в наши дни. В соответствии с современными взглядами наряду с **лимфоцитами** к иммунной системе кожи следует отнести **нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты** (рис. 1) [3, 4, 20].

## Лимфоциты

Для лимфоидных клеток характерна рециркуляция — постоянный обмен между кровью, лимфой и органами, содержащими лимфо-

идную ткань. Другой особенностью данной клеточной популяции является хоминг — заселение определенных участков лимфоидных органов и тканей. Поэтому внутридермальные лимфоциты отличаются от циркулирующих в периферической крови.

Для изучения популяционного состава лимфоцитов кожи были использованы методы иммуногистохимии и «кожного окна» (определение процентного содержания клеток на отпечатке с небольшого участка кожи после удаления поверхностного слоя эпидермиса). Это позволило установить, что в норме лимфоидные клетки кожи являются преимущественно Т-лимфоцитами: CD5<sup>+</sup> — 19%, CD3<sup>+</sup> — 48%, CD25<sup>+</sup> — 26%, CD4<sup>+</sup> — 33%, CD22<sup>+</sup> — 18% [7, 14]. Все они имеют достаточно специфичный общий маркер — кожный лимфоцитарный антиген (CLA), который считается рецептором, контролирующим сродство Т-клеток к коже. CLA — это адгезивная молекула на мембране, которая обеспечивает связывание Т-лимфоцита с эндотелием посткапиллярных венул кожи и переход его в дерму. CLA-позитивные Т-клетки составляют 10–15% циркулирующих клеток крови. Популяция CLA-позитивных Т-клеток представлена несколькими субпопуляциями, различающимися по рецептор-

ному статусу и функциональной активности ( $\alpha\beta^+$ - и  $\gamma\delta^+$ -Т-клетки) [10, 11, 12]. Для всех CLA-позитивных Т-клеток характерна экспрессия кожного Т-клеточного хемоаттрактанта (СТАСК), который «привлекает» в кожу Т-лимфоциты из циркуляции, прежде всего при различных воспалительных процессах. Совокупность накопленных сегодня клинично-экспериментальных данных показывает, что СТАСК играет важную роль в иммунном ответе кожи. Наиболее значима его патогенетическая роль как провоспалительного фактора при таких заболеваниях, как атопический и контактный дерматиты [13].

Кроме того, большинство Т-лимфоцитов нормальной кожи здорового человека имеют рецепторы к другим хемокинам — биологически активным веществам, контролирующим миграцию клеток, в частности лимфоцитов. Это способствует их активному участию в различных иммунологических реакциях, как физиологических, так и патологических [1, 6, 21].

Т-клетки кожи способны дифференцироваться в цитотоксические клетки или клетки памяти (CD45RO). Клетки памяти экспрессируют также кожный лимфоцитарный антиген (CLA), образуются в лимфатических узлах, дренирующих кожу, и возвращаются в кожу при воспалении. В норме они участвуют в формировании иммунитета в коже, а при патологии принимают участие в патогенезе кожной Т-клеточной лимфомы, отторжения трансплантата, атопического дерматита и т. д. [2, 5, 10, 17].

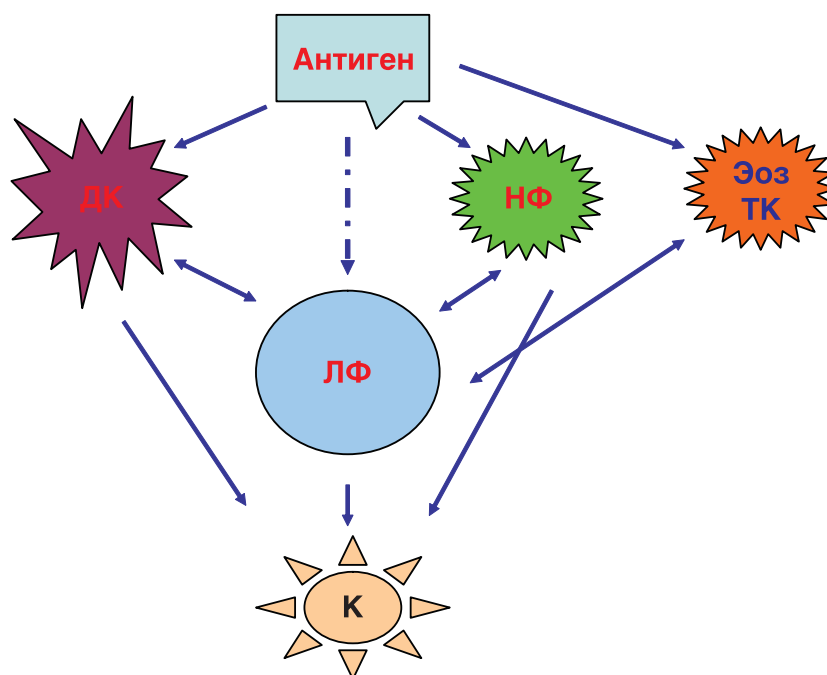
Около трети лимфоцитов кожи являются Т-хелперами (CD4<sup>+</sup>). В последние годы показано, что данная субпопуляция клеток представлена двумя разновидностями — Th1 и Th2, которые различаются прежде всего по спектру продуцируемых цитокинов. В норме между этими клетками существует определенный баланс; при заболеваниях кожи соотношение Th1/Th2 меняется. Например, при воспалительных процессах повышается активность Th1-лимфоцитов [1, 8, 12, 15].

Таким образом, лимфоциты кожи представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, в которой присутствуют клетки рециркулирующего пула и специфические кожные лимфоциты. Для последних характерен своеобразный набор клеточных рецепторов, обуславливающих их тропность к коже, а также определенный набор продуцируемых цитокинов, позволяющий им участвовать в различных клеточных реакциях, которые обеспечивают репарацию кожи.

## Нейтрофилы

Нейтрофилы содержатся в нормальной коже в незначительном количестве, а при острых воспалительных процессах их число существенно возрастает. Кроме того, нейтрофильные гранулоциты участвуют в регуляции репаративных процессов путем взаимодействия с другими клетками (макрофагами, кератиноцитами). Одним из механизмов этого взаимодействия является продукция нейтрофилокинов, стимулирующую

**Рисунок 1.** Основные клеточные компоненты иммунной системы кожи. ДК — дендритные клетки; К — кератиноциты; ЛФ — лимфоциты; НФ — нейтрофилы; ТК — тучные клетки; Эоз — эозинофилы.



щих секрецию фибробластами и лимфоцитами факторов роста, которые в свою очередь индуцируют пролиферативную активность клеток регенерирующей ткани [3, 18].

### Тучные клетки и эозинофилы

Тучные клетки (ТК) и эозинофилы кожи участвуют в различных патологических процессах, прежде всего — в аллергических. При внедрении аллергена в кожу он взаимодействует с эозинофилами и ТК, несущими на своей поверхности IgE-антитела. В результате этого взаимодействия происходит активация и дегрануляция клеток с последующим высвобождением различных медиаторов (субстанции Р, интерлейкинов 1 и 6, хемокинов). Они способствуют миграции в очаг патологического процесса других иммунокомпетентных клеток и поддерживают активность воспалительной реакции. Количество и функциональная активность этих клеток по-разному меняются при различных кожных заболеваниях. Кроме того, ТК и эозинофилы играют определенную роль в реализации патогенных эффектов стресса на кожу [2, 6, 9].

### Клетки Лангерганса

Клетки Лангерганса (КЛ) относятся к специализированным клеткам эпидермиса и составляют 2–3% от общего числа его клеток. Они представляют собой одну из форм дендритных клеток, имеющих моноцитарно-макрофагальное происхождение и выполняющих в организме важнейшие им-

мунные функции, прежде всего — как антигенпрезентирующие клетки. Дендритные клетки являются ключевым звеном, связывающим приобретенный и врожденный иммунитет [16].

При воспалении и других процессах, связанных с антигенной стимуляцией, КЛ приобретают двигательную активность, покидают эпидермис с током тканевой жидкости и, перемещаясь по лимфе, претерпевают определенные морфологические трансформации, в результате чего становятся так называемыми «вуалевыми» клетками. Достигая лимфатических узлов, они активно взаимодействуют с другими иммунокомпетентными клетками и осуществляют презентацию им антигенов. КЛ способны взаимодействовать с различными типами Т-клеток, модулируя таким образом различные типы иммунных реакций (воспаление, аутоиммунитет). Кроме того, КЛ непосредственно участвуют в уничтожении бактерий в коже.

### Кератиноциты

Кератиноциты также следует отнести к иммунной системе кожи. Они продуцируют широкий спектр регуляторных молекул (ростовых факторов, цитокинов), чем обусловлено их участие в иммунной защите кожи [2, 8, 16, 21]. Нарушение взаимодействия молекул адгезии на поверхности кератиноцитов с рецепторами лимфоцитов является важным механизмом патогенеза ряда заболеваний, например псориаза [5, 7, 17, 19].

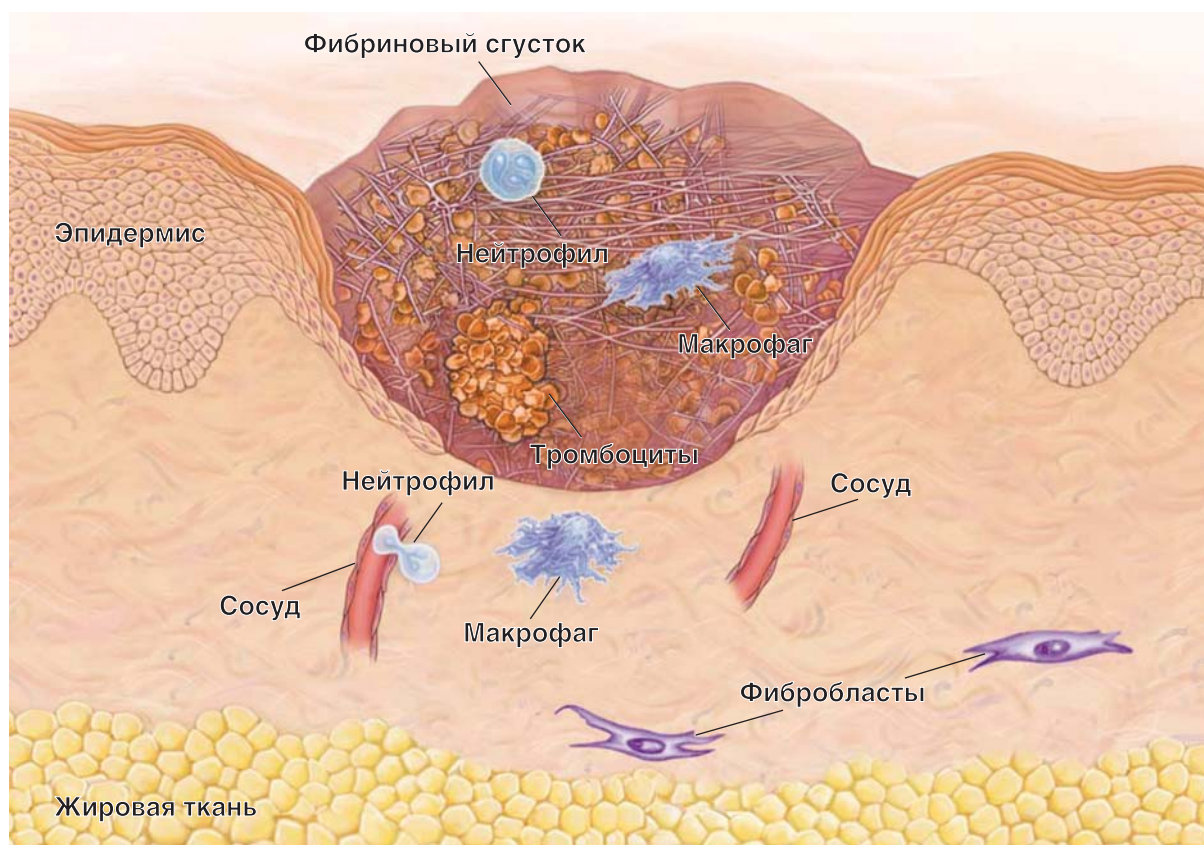
### Меланоциты

В последние годы эти пигмент-продуцирующие клетки кожи стали относить и к иммунокомпетентным, поскольку они, как и кератиноциты, способны продуцировать ряд цитокинов (интерлейкины 1, 3 и 6, фактор некроза опухолей, трансформирующий фактор роста и другие), которые выступают в роли медиаторов иммунного ответа в дерме [2].

### Цитокины — биорегуляторы иммунных реакций

Последние десятилетия характеризовались бурным накоплением данных о новом классе иммунорегуляторных молекул — цитокинов. Они включают в себя огромное количество





**Рисунок 2.** Кожная рана (по Singer A. J. et al., 1999).

различных веществ, в том числе интерлейкинов, которые выполняют коммуникативную функцию между иммунными клетками и оказывают различные регуляторные влияния как в рамках иммунной системы, так и в других органах и тканях. В настоящее время в коже обнаружено большинство известных интерлейкинов: их функции связаны с кожей, а нарушение продукции лежит в основе патогенеза ряда кожных заболеваний, в частности псориаза и атопического дерматита [2, 6, 7].

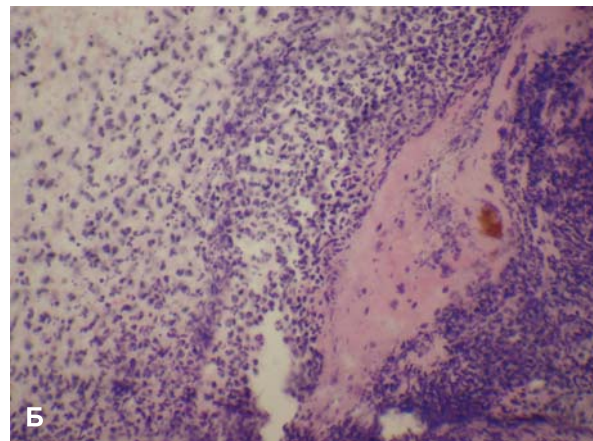
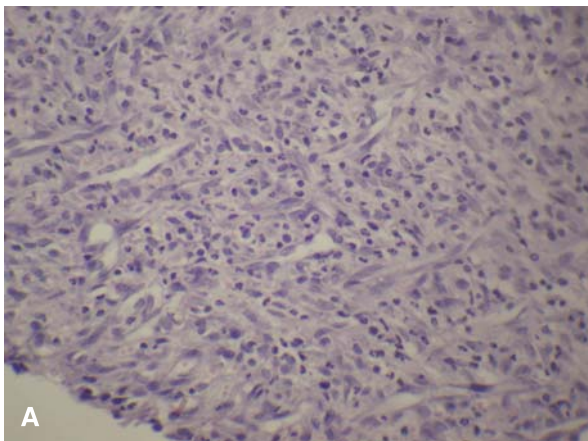
### Иммунная система кожи при инфекционном и неинфекционном поражении

Иммунная система кожи участвует в реализации и врожденного, и приобретенного иммунитета. Наиболее значимо ее роль проявляется при нарушении целостности барьера и проникновении в дерму микроорганизмов. При этом SALT реагирует как единая функциональная система. В антигенпрезентирующих клетках происходят процессинг и презентация антигена, в ходе которых КЛ превращаются в дендритные клетки и перемещаются по дерме в лимфатические узлы. В результате они приобре-

тают способность взаимодействовать с Т-хелперами, которые затем активируют В-клетки и частично дифференцируются в эффекторные лимфоциты и клетки памяти. Т-клетки памяти, несущие CLA, способны из кровотока мигрировать в эпидермис; именно они и преобладают в коже. В результате увеличения числа Т-клеток, контактирующих с наиболее «актуальными» антигенами, вносится поправка в антигенраспознающий репертуар Т-лимфоцитов. Этим определяется активность иммунного ответа.

При неинфекционном поражении кожи, например при травме, иммунная система активно участвует в заживлении кожной раны.

Заживление кожной раны — это динамичный интерактивный процесс с участием медиаторов, клеток крови, межклеточного матрикса и мезенхимальных клеток, который состоит из трех фаз: воспаление, образование грануляционной ткани и тканевое ремоделирование (формирование рубца; рис. 2). Воспаление является реакцией организма в целом и кожи в частности на травму. Ведущая роль в его развитии принадлежит клеткам крови — нейтрофилам. Они не только участвуют в гемостазе, но и выделя-



**Рисунок 3.** Гистология репаративного процесса при заживлении кожной раны. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . (Микрофотографии предоставлены автору кандидатом медицинских наук И. Е. Валаминой.) **А.** Зона кожной раны, 3-и сутки после травмы. Фибриновый сгусток с лейкоцитарной инфильтрацией. Лейкостаз в венулах. **Б.** Проллиферативная фаза. Грануляционная ткань регенеранта, мононуклеарные клетки.

ют биологически активные вещества (рис. 3). В результате происходит активация моноцитов-макрофагов, которые служат связующим звеном между воспалением и регенерацией. Активация этих клеток приводит к индукции пролиферации эпидермиса. Необходимо отметить, что реэпителизация начинается уже через несколько часов после нанесения травмы. Первоначально она идет за счет сокращения внутриклеточных тонофиламентов, что повышает миграционную способность эпидермальных клеток. Примерно через четверо суток в ране определяется новообразованная строма (грануляционная ткань). Под влиянием различных цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками, в ней происходят дифференцировка фибробластов, синтез коллагена, новообразование сосудов. Активное участие в этих процессах принимают цитокины, и в том числе – ростовые факторы (эпидермальный, трансформирующий, тромбоцитарный, эндотелиальный и другие). Метаболизм коллагена, появление в грануляционной ткани миофибробластов, пролиферация кератиноцитов и целый ряд других клеточных событий, завершающих «созревание» грануляционной ткани, приводят к формированию кожного рубца, что свидетельствует о восстановлении целостности ткани и завершении репаративного процесса [19, 21].

Таким образом, в коже представлены все типы иммунного ответа – врожденный и приобретенный (адоптивный), клеточный

и гуморальный. Благодаря этому возможны и неспецифическая защитная функция (иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, дефенсин, фагоцитоз), и первичное распознавание антигена с последующей его презентацией и пролиферацией антиген-специфических Т-клеток. В результате в дерме осуществляются как цитотоксические реакции, так и антителообразование. Необходимо подчеркнуть, что особенностью кожи как иммунного органа является относительное преобладание врожденного иммунитета над приобретенным, а в системе врожденного иммунитета кожи в свою очередь превалируют клеточные факторы. Анализ многочисленных научных данных позволяет полагать, что иммунные реакции имеют отношение к большинству физиологических и патологических процессов, происходящих в коже.

### Нарушения функции SALT

На обширном экспериментальном и клиническом материале показано, что нарушения функций SALT – реактивности Т-клеток, продукции цитокинов, экспрессии хемокинов на клетках, межклеточных взаимодействий и других иммунологических реакций – приводят к развитию ряда заболеваний, любое из которых сопровождается изменением внешнего вида кожи. Это могут быть воспалительные заболевания кожи (фурункулы, акне), атопический дерматит, псориаз, Т-клеточная кожная лимфома [5,

16, 17]. Известно, что возрастные изменения кожи также связаны с изменением ее иммунологических функций. В стареющей коже наблюдаются моноклеарная инфильтрация, снижение числа клеток Лангерганса и изменение продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку клеток кожи.

Разнообразие клеток, входящих в иммунную систему кожи, а также многообразие их функций объясняют тот факт, что на уровне кожи возможно проявление всех типов иммунопатологических синдромов (иммунодефицитный, аутоиммунный, аллергический, лимфопролиферативный). Иммунодефицитный синдром проявляется, например, фурункулезом и другими гнойно-воспалительными процессами. При дефектах фагоцитоза кожа становится чувствительной ко многим бактериальным и грибковым инфекциям, но иммунный ответ нарушается на любой антиген, поскольку страдает антигенная презентация. Аллергический (гиперергический) синдром встречается достаточно часто и имеет место при контактном и атопическом дерматитах. Явления гиперергии характерны и для псориаза. Аутоиммунный синдром также имеет кожные проявления (склеродермия, системная красная волчанка). Примером лимфопролиферативного синдрома служит Т-клеточная лимфома кожи (грибовидный микоз).

Диагностика всех этих состояний основана на клинических признаках. Например, для иммунодефицитного заболевания это будут такие критерии, как рецидивирующее течение инфекционного поражения кожи, его затяжное течение несмотря на проведение адекватной фармакотерапии, тенденция к генерализации инфекционно-воспалительного процесса в коже, резистентность к антимикробной терапии, преобладание в очаге поражения некротических изменений над воспалительными, несоответствие локальных и системных проявлений кожной инфекции. Специфических тестов, характеризующих состояние иммунитета кожи, в практической медицине не существует. Дерматолог может ориентироваться на стандартные иммунологические показатели крови. В научных же исследованиях используют морфологическую (гистологическую) оценку иммунокомпетентных структур кожи, метод «кожного окна» и некоторые другие.

## Как улучшить иммунитет кожи?

Патология иммунной системы приводит к развитию иммунозависимой патологии. Поэтому потребность в стимуляции иммунитета кожи при его угнетении патогенетически обоснована. Для этих целей могут быть рекомендованы такие препараты, как Полиоксидоний и Липоид. Некоторые иммуномодуляторы (например, Рибоксин) могут использоваться как для системного, так и для местного применения, в том числе в мезотерапевтических методиках. При этом интрадермальные инъекции оказывают влияние преимущественно на иммунную систему кожи, а системное применение приводит к активации лимфопоэза в тимусе и лимфатических узлах. Другими словами, выбор способа введения препарата (местное или системное) должен базироваться на характере иммунных нарушений — как в коже, так и в организме в целом.

Умеренным иммуностропным действием обладают и неспецифические адаптогены (витамино-микроэлементные комплексы, настойка аралии и т. п.). Мы обнаружили иммуноактивные свойства у органического кремния, который широко используется в мезотерапевтической практике. В лечении заболеваний, вызванных повышенной реактивностью иммунной системы (псориаз, лимфомы), используют иммунодепрессанты (циклопорин). Последним достижением иммунофармакологии является использование в качестве ингибиторов иммунной системы моноклональных (высокоспецифичных) антител.

Улучшая иммунный статус кожи, следует помнить о том, что иммунная система кожи, морфологически представленная SALT, с одной стороны, является достаточно автономным отделом иммунной системы организма, с другой — имеет с ней тесные морфофункциональные и регуляторные взаимоотношения. Нарушения нормальных иммунных реакций в коже приводят к развитию многих дерматологических заболеваний и подавляющего большинства эстетических проблем, в том числе к преждевременному старению кожи. Неудивительно, что кожа является мишенью для иммунотерапевтических вмешательств, в частности иммуномезотерапии. Более подробно этот вопрос мы планируем рассмотреть в следующих публикациях.

## Литература

1. Белова О. В., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2008; № 1:41–55.
2. Боровик Т. Э., Макарова С. Г., Дарчия С. Н., Гамалеева А. В., Грибакин С. Г. Кожа как орган иммунной системы. *Педиатрия* 2010; № 2:10–18.
3. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001.
4. Кашутин С. Л., Добродеева Л. К. Содержание иммунокомпетентных клеток в коже у практически здоровых людей. *Мед. иммунология* 2000; 2(№ 2):128–129.
5. Кохан М. М., Куклин И. А., Базарный В. В. Атопический дерматит и злокачественные лимфомы кожи. *Аллергология и иммунология* 2000; 1(№ 2):72.
6. Ярилин А. А. Кожа и иммунная система. *Косметика и медицина* 2001; № 2:5–13.
7. Aguilar A. Skin associated lymphoid tissues (SALT). Its normal and pathological function. *An R Acad Nac Med* 2006; 123:367–377.
8. Albanesi C., Scarponi C., Sebastiani S., Cavani A. A cytokine-to-chemokine axis between T lymphocytes and keratinocytes can favor Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases. *J Leukocyte Biol* 2001; 70:617–623.
9. Babina M., Guhl S., Stärke A., Kirchhof L. Comparative cytokine profile of human skin mast cells from two compartments—strong resemblance with monocytes at baseline but induction of IL-5 by IL-4 priming. *J Leukocyte Biol* 2004; 75:244–252.
10. Clark R. A., Chong B., Mirchandani N. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunology* 2006; 176:4431–4439.
11. Fuhlbrigge R. C., Kieffer J. D., Armerding D., Kupper T. S. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature* 1997; 389:978–981.
12. Hudak S., Hagen M., Ying L., Daniel C., Oldham E., McEvoy L. M., Bowman E. P. Immune surveillance and effector functions of CCR10+ skin homing T cells. *J Immunol* 2002; 169:1189–1196.
13. Kagami S., Sugaya M., Minatani Y., Ohmatsu H. Elevated serum CTACK/CCL27 levels in CTCL. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1189–1191.
14. Kanihakis J. Immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 1998; 8:539–547.
15. Lewis J. M., Girardi M., Roberts S. J., Barbee S. D., Hayday A. C. Selection of the cutaneous intraepithelial gammadelta+ T cell repertoire by a thymic stromal determinant. *Nat Immunol* 2006; 8:843–850.
16. Lipscomb M. F., Masten B. J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002; 82:97–130.
17. Robert C., Kupper T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999; 341:1817–1828.
18. Schaerli P., Britschgi M., Keller M. Characterization of human T cells that regulate neutrophilic skin inflammation. *J Immunol* 2004; 173:2151–2158.
19. Singer A. J., Clark R. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:738–746.
20. Streilein J. W. Skin-associated lymphoid tissue. *Immunol Ser* 1989; 46:73–96.
21. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83:835–870.

