

17. Барсегян Г. Л. Пространственная контрастная чувствительность в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва / Автореф дис ... канд. мед. наук. Ереван, 1999. 21 с.  
 18. Гланц С. Медико-биологическая статистика // М.: Практика. 1999. 464 с.

*Елена Владиславовна ТИХОНОВА —  
 аспирант кафедры дерматовенерологии  
 Новосибирского государственного медицинского  
 университета*

*Юрий Владимирович НАЧАРОВ —  
 профессор кафедры патофизиологии  
 Новосибирского государственного медицинского  
 университета, доктор медицинских наук*

*Ольга Борисовна НЕМЧАНИНОВА —  
 профессор кафедры дерматовенерологии  
 Новосибирского государственного  
 медицинского университета,  
 доктор медицинских наук*

*Сергей Львович МАТУСЕВИЧ —  
 зав. кафедрой дерматовенерологии  
 Тюменской государственной медицинской  
 академии, кандидат медицинских наук, доцент*

УДК 616 516-097-08

## **ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ И МЕТОДЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТОМ**

*АННОТАЦИЯ. Оценивалась клиническая и иммунологическая эффективность применения Реаферон-ЕС-липинта у пациентов с типичной и веррукозной формами красного плоского лишая. Проводилось определение концентрации интерлейкинов-1 $\beta$ , -4 и ИНФ- $\gamma$ , уровня циркулирующих иммунных комплексов и коэффициента ЦИК в сыворотке крови.*

*The authors assessed clinical and immunological efficacy of reafeferon-ES-lipint implimentation in the patients with typical and verrucose forms of lichen ruber planus and determined concentration of interleukine 1- $\beta$ , interleukine-4 and interferon- $\gamma$ , as well as level of circulating immune complexes and circulating immune complex coefficient in blood serum.*

Красный плоский лишай — один из распространенных хронических дерматозов. В общей структуре дерматологической заболеваемости он составляет до 1,5%, среди болезней слизистой оболочки рта — 35%. Среди больных преобладают лица в возрасте 30-60 лет, несколько чаще женщины [1]. Число больных этим дерматозом неуклонно растет [2]. Красный плоский лишай (КПЛ) является часто встречающимся острым и/или хроническим воспалительно-деструктивным процессом слизистой полости рта и кожи [2]. Кроме того, описаны лихеноидные поражения пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, эндометрия, что позволяет говорить о многосистемности патологического процесса при красном плоском лишае. Имеются данные, свидетельствующие об идентичности неспецифического язвенного колита и эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая [3, 4].

Согласно данным последних публикаций отечественных и зарубежных авторов, красный плоский лишай принято рассматривать как мультифакторное заболевание, при котором эндогенные и экзогенные факторы, наряду с иммунными дефектами, могут играть определенную роль в формировании и характере течения патологического процесса [5].

Целью настоящего исследования было изучение цитокинового профиля у больных с типичной и веррукозной формами красного плоского лишая и влияние на него иммуномодулятора Реаферон-ЕС-липид (рекомбинантный генно-инженерный альфа-2-интерферон липосомальная форма для перорального применения). Форма препарата для перорального применения — Реаферон-ЕС-липид имеет ряд преимуществ, таких как:

- благодаря заключению действующего вещества в липосому уменьшается токсичность, препарат защищен от разрушения ферментами в ЖКТ, вдвое увеличивается время его циркуляции в крови;
- стимулирует продукцию собственного интерферона;
- практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов;
- пероральная форма не уступает другим способам введения (парентерального, ректального).

В данное исследование было включено 72 пациента, страдающих красным плоским лишаем, в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст 51-54 года) с классической (53 чел.) и веррукозной (гипертрофической) (19 чел.) формами.

Они были разделены на группы в зависимости от клинической формы заболевания и методов лечения.

Из них 33 больным (группа 1А) проводилась традиционная терапия, а 20 (группа 1Б) дополнительно назначался Реаферон-ЕС-липид (генно-инженерный альфа-2-интерферон, липосомальная форма для перорального применения) за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно.

У 19 больных диагностирована гипертрофическая (веррукозная) форма КПЛ. Из них 9 больным (группа 2А) проводилась традиционная терапия, а 10 (группа 2Б) дополнительно назначался Реаферон-ЕС-липид перорально за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно.

Поражение слизистых оболочек зафиксировано у 17 (23,6%) больных, несколько чаще у мужчин — 11 (64,7%) человек, чем у женщин — 6 (35,3%) человек. Поражение ногтевых пластинок встречалось у 7 (9,7%) пациентов из общего числа обследуемых.

#### **Методы иммунологического исследования**

Проводилось определение концентрации интерлейкинов-1 $\beta$ , -4 и ИНФ- $\gamma$ , уровня циркулирующих иммунных комплексов и коэффициента ЦИК в сыворотке крови.

Исходная концентрация интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных обеими формами красного плоского лишая значительно превышала показатели доноров. Данный факт может свидетельствовать, что в патогенезе данного дерматоза имеет место активация клеточного звена иммунной системы. Известно, что интерлейкин-1 $\beta$  активирует Th0-лимфоциты по Т-хелпер 1-му пути, которые, в свою очередь, стимулируют активацию Т-лимфоцитов эффекторов иммунных реакций замедленного типа. В частности, ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. При воспалении последовательно секретируются такие цитокины, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин-1 и ИЛ-6 [6, 7]. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию ФНО $\alpha$  и интерлейкина-1 [8] активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления [9].

Использование в комплексе с традиционной терапией иммуномодулятора Реаферона-ЕС-липид приводит к более выраженному снижению содержания интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови, причем у лиц с классической формой КПЛ это снижение было более выражено, по сравнению с гипертрофической формой патологии. С позиций сегодняшнего дня можно утверждать, что активация неспецифических клеточных реакций иммунитета и регуляция эффекторов в иммунном ответе, по-видимому, основная функция ИФН в организме [10]. При взаимодействии с патогеном ИФНы вырабатываются макрофагами и лимфоцитами, возникает воспалительная реакция, которая приводит к деструкции патогена в очаге при минимальном поражении нормальных тканей. Известно, что в норме здоровье поддерживается главным образом с помощью неспецифических клеточных реакций иммунитета, осуществляемых известной триадой иммунных эффекторов: макрофагом, Т-хелперным лимфоцитом и нейтрофильным фагоцитом. Макрофаг в данном случае рассматривается как универсальная антиген-представляющая клетка (АПК), предъявляющая процессированный антиген Т-лимфоциту, вместе с активирующими цитокинами [11]. Роль АПК выполняют также дендритные клетки и клетки Лангерганса (кожа). Но суть явления при этом не меняется АПК предъявляет процессированный антиген в комплексе с главным комплексом гистосовместимости (ГКГ) 2 класса (вирусные и опухолевые антигены в комплексе с ГКГ 1 класса), который должен распознаваться Т-клеточным рецептором (TCR) CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов. Роль антигена может выполнять любой патоген, который сначала убивается с помощью перекисных киллинговых реакций, затем интернализуется. Сигналы активации макрофагов (ИФН- $\alpha$ , ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, Г-КСФ и ГМ-КСФ) и Т-хелперных лимфоцитов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-3) воспринимаются нейтрофильными фагоцитами, способствуя их дифференцировке и стимулируя фагоцитарную функцию. При этом повышаются все параметры фагоцитоза — число зрелых сегментоядерных нейтрофилов, генерация перекисей, фагоцитарные индекс и число, а также (что самое главное) завершенность фагоцитоза. Можно сказать, что на этом круг замыкается. Таким образом, можно говорить, что использование Реаферона-ЕС-липид не оказывает иммунодепрессивного или противовоспалительного эффекта, а снижает выраженность первой фазы иммунного ответа и стимулирует вторую (гуморальную) фазу, которая при данном дерматозе является более эффективной.

У больных КПЛ, получавших только традиционную терапию, значения интерлейкина-4 оставались выше контроля (исключение составляли больные с классической формой через 6 месяцев лечения), что свидетельствует о том, что данное лечение не в полной мере восстанавливает взаимоотношение между клеточными и гуморальными иммунными реакциями организма. Более высокие значения интерлейкина-4 у больных, получавших только традиционную терапию, могут свидетельствовать о большей выраженности аллергического и аутоиммунного компонента, по сравнению с больными, дополнительно, получавших Реаферон-ЕС-липид.

Интересна динамика концентрации интерферона- $\gamma$  в сыворотке крови у больных красным плоским лишаем. Если исходные значения данного цитокина у больных обеими формами данной патологии были существенно выше контроля и не различались между собой, то дальнейшее его содержание зависело как от формы дерматоза, так и от способа лечения. У больных, получавших только традиционную терапию (группы 1А и 2А) концентрация интерферона- $\gamma$  в крови на протяжении всего периода наблюдения оставалась существенно выше контрольного уровня, а у больных 1А группы к моменту выписки из стационара она превышала и исходное значение. На фоне применения иммуномодулятора содержание интерферона- $\gamma$  оставалось повышенным только на 10-е сутки лечения

в обеих группах больных (1Б и 2Б группы). В последующие периоды оно не отличалась от контроля и становилось достоверно ниже исходного уровня и значений, определенных у соответствующих групп сравнения. В физиологических концентрациях оно активирует эффекторы цитотоксичности и В-лимфоциты, а в высоких дозах может тормозить дифференцировку и активность всех иммунных эффекторов. Этот тезис хорошо согласуется с более существенным снижением концентраций про- и противовоспалительных цитокинов у больных, получавших рекомбинированный интерферон.

Баланс цитокинов определяет направление дифференцировки Т-хелперов ИФН- $\gamma$  является отрицательным сигналом для Th2, а ИЛ-10 — для Th1. В дальнейшем Th1 при участии ИФН- $\gamma$  и указанных выше цитокинов активирует цитолитические реакции, ГЗТ и фагоцитоз, а Th2 — антителообразование и продукцию медиаторов воспаления и аллергии. Поэтому на фоне снижения содержания интерферона- $\gamma$  у больных красным плоским лишаем происходит и снижение выраженности цитотоксической иммунной реакции и активности воспалительного процесса, что проявляется в более быстром клиническом эффекте у пациентов этих групп.

Неотъемлемым звеном развития гуморального иммунного ответа и утилизации антигенов различного генеза является образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Их уровень позволяет интегрально оценить функциональное состояние иммунной системы, так как значимое повышение ЦИК свидетельствует о наличии специфического взаимодействия антиген-антитело, т. е. развитии иммунного ответа [12]. Циркулирующие иммунные комплексы являются одним из важнейших факторов, приводящих к активации системы комплемента по классическому пути [13].

Вместе с тем диагностическая и прогностическая значимость отдельных показателей иммунной системы остается недостаточно изученной, и это в первую очередь касается ЦИК. Последние практически участвуют во всех механизмах (гуморальных, клеточных и фагоцитарных) иммунного повреждения [14], и их качественный состав существенно влияет на клинику заболевания. Патогенные свойства ЦИК определяются совокупностью их физико-химических параметров, к которым в первую очередь относятся размеры, состав, концентрация и способность фиксировать комплемент. Молекулярная масса ЦИК определяет их размер. Это является важнейшим показателем патогенности [15] и скорости элиминации из организма: крупные ЦИК быстро элиминируются и сравнительно малопатогенны; мелкие ЦИК плохо элиминируются, могут откладываться субэндотелиально, неспособны активировать систему комплемента; ЦИК среднего размера обладают высокой комплементсвязывающей способностью и являются наиболее патогенными. Состав иммуноглобулинов влияет на размер ЦИК, их комплементсвязывающую активность, патофизиологические свойства, клиренс и т. п. [14].

Исходные значения ЦИК и содержание их на 10-е сутки лечения в сыворотке крови у больных обеими формами КПЛ не отличались от контрольного значения, а также между собой. У пациентов с обеими формами дерматоза на протяжении последующих этапов наблюдения на фоне традиционной терапии уровни ЦИК значительно повышались по сравнению с контролем, а у больных 1А группы — через 6 месяцев и по сравнению с исходным значением. Дополнительное применение Реаферона-ЕС-липид к концу стационарного этапа лечения приводило к нормализации данного показателя, а у пациентов 1Б группы значение ЦИК становилось достоверно ниже, чем в 1А. Интересно отметить, что у больных КПЛ обеих групп, получавших только традиционную терапию, отмечалось постепенное снижение коэффициента ЦИК на протяжении всего периода наблюдения, в то время как на фоне иммуномодулятора данный показатель оставался относительно стабильным и несколько превышал таковые в группах сравнения, особен-

но через 6 месяцев после выписки из стационара. Это свидетельствует об относительном нарастании высокомолекулярных ЦИК по отношению к низкомолекулярным, что может привести к образованию нерастворимых иммунных комплексов, и, следовательно, активность иммуновоспалительного процесса у больных, получавших традиционную терапию. Кроме того, появление нерастворимых иммунных комплексов может приводить к активации системы комплемента сначала по классическому, а затем по альтернативному пути [13]. По-видимому, в реализации системного воспалительного ответа при красном плоском лишае основная роль принадлежит высокомолекулярным антигенам, таким как нуклеопротейды и другие продукты клеточной деструкции. Средние молекулы в большей степени обеспечивают развитие эндотоксикоза и практически не отвечают за активацию фагоцитирующих клеток периферической крови.

Таким образом, на фоне иммуномодулирующей терапии снижается активность как цитотоксических, так и гуморальных иммунных реакций у больных с красным плоским лишаем, а также наблюдается более быстрое купирование клинических проявлений, что позволяет рекомендовать применение рекомбинантного альфа2-интерферона в схему лечения данного дерматоза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутов Ю. С. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем. М., 2002.
2. Рабинович О. Ф., Ханухова Л. М., Пинегин Б. В. Особенности иммунной системы и роль ее нарушений в развитии красного плоского лишая // Стоматология. 2000. № 6. С. 61-66.
3. Абрамова Е. Й. К патогенезу эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е. Й. Абрамова, Г. П. Васьковская // Вест. дерматол. 1973. № 5. С. 42-45.
4. Машкиллейсон А. Л. Красный плоский лишай В кн : Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М., 1984 С. 190-204.
5. Ломоносов К. М. Красный плоский лишай / Леч. врач. 2003. № 9. С. 30-31 .
6. Базарный В. А., Левчик Н. К., Кохан М. М. и др. Определение содержания интерлейкина-1 в биологических жидкостях // Клинический лабораторный журнал. 1999. № 11. С. 28.
7. Бубнова Л. Н., Глазанова Т. В., Зубарева Т. С. и др. Характеристика иммунокомпетентных клеток при некоторых органоспецифических аутоиммунных заболеваниях // Медицинская иммунология. 1999. № 3-4. С. 50-51.
8. Rooney, M., Symons, J. A., Duff, G. W. Interleukin-1 in synovial fluid is related to local disease activity in rheumatoid arthritis // Rheumatol Int. 1990. № 10. P. 217-219.
9. Heinrich, P. C., Castell, J. V., Andus, T. Interleukin-6 and the acute phase response // Biochem. J. 1990. Vol. 265. P. 621-636.
10. Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. // Журнал микробиологии. 1996. № 5. С. 104-110.
11. Чахкиев Р. О. Роль клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе красного плоского лишая: Автореф. дис ... канд. мед. наук. Киев, 1980.
12. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995. № 3. С. 30-44
13. Miyaike J., Iwasaki Y., Takahashi A. et al Regulation of circulating immune complexes by complement receptor type 1 on erythrocytes in chronic viral liver diseases // Gut 2002 Vol. 51. P. 591-596
14. Скрипкин Ю. К., Короткий Н. Г., Уджуху В. Ю. Роль иммунных комплексов в патогенезе ряда хронических дерматозов // Вестник дерматологии. 1982. № 8. С. 24-30
15. Стручков П. В. Динамическое исследование патогенных свойств иммунных комплексов у больных с иммунокомплексными заболеваниями легких: Автореф. дис ... канд. мед. наук. М., 1986. 29 с.