

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.513.5-092:612.017.1]-036.1

Клинико-иммунологические аспекты развития красного плоского лишая

Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Васильева Е.С., Кубылинский А.А., Шемшук М.И., Медведева А.С.

Кафедра дерматовенерологии (зав. – проф. Н.Г. Короткий) педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва

Цель работы - изучение особенностей клинического течения красного плоского лишая (КПЛ) с оценкой роли нарушений интерлейкинзависимой модуляции врожденного и приобретенного иммунного ответа в развитии дерматоза. Под наблюдением находились 28 пациентов с различными клиническими разновидностями красного плоского лишая. Проведенные исследования позволили выявить некоторые различия в клинической картине красного плоского лишая по сравнению с классическими описаниями, а также определить диспропорции в системе интерлейкинов, интерферонов и некоторых молекул адгезии. Показано, что одним из триггерных факторов в развитии КПЛ является вирус простого герпеса.

Ключевые слова: красный плоский лишай; иммунный гомеостаз; интерлейкины; интерфероны; молекулы адгезии.

Для цитирования: *Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 18-21*

CLINICAL IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF LICHEN PLANUS DEVELOPMENT

Udzhukhu V.Yu., Korotky N.G., Vasilyeva E.S., Kubylinisky A.A., Shemshuk M.I., Medvedeva A.S.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

The clinical course of lichen planus (LP) was studied and the contribution of disorders in interleukine-dependent modulation of congenital and acquired immune response to the development of this dermatosis was evaluated. Twenty-eight patients with clinical variants of LP were observed. Differences in the clinical picture of LP in comparison with the classical descriptions were detected and disproportions in the system of interleukines, interferons, and some adhesion molecules were evaluated. Herpes simplex virus was found to be one of the factors triggering the development of LP.

Key words: lichen planus; immune homeostasis; interleukines; interferons; adhesion molecules.

Citation: *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18 (1): 18-21*

В палитре острых и хронически протекающих дерматозов существенный удельный вес приходится на красный плоский лишай, поражающий от 0,5 до 2% человеческой популяции [1, 2]. В настоящее время отсутствует единый подход в трактовке патологических сдвигов гомеостаза у больных КПЛ, что затрудняет разработку современной концепции возникновения данного дерматоза [3]. Вместе

Сведения об авторах:

Уджуху Владислав Юсуфович, доктор мед. наук профессор (sovet140011@mail.ru); Короткий Николай Гаврилович, доктор мед. наук, профессор (kng40@mail.ru); Васильева Екатерина Сергеевна, аспирант (vasileva89@yandex.ru); Кубылинский Александр Александрович, кандидат мед. наук, доцент (cubsalex@mail.ru); Шемшук Марина Ивановна, кандидат мед. наук, доцент (mshemshuk@mail.ru); Медведева Анна Степановна, кандидат мед. наук, ассистент (medvedev71@hotmail.com)

Corresponding author:

Udzhukhu Vladislav, MD, PhD, DSc, prof. (sovet140011@mail.ru)

с тем важное значение в развитии КПЛ рядом авторов [4–7] придается наследственной составляющей, токсико-аллергическому и неврогенному компонентам, всевозможным триггерным факторам (травмы, различные химические и физические воздействия). Значимым патогенетическим звеном является выявленный дисбаланс иммунной системы (активация иммунной системы, аллергические и аутоиммунные реакции, нарушение процессов фагоцитоза, усиление процессов перекисного окисления липидов, сопровождающееся компенсаторной активацией антиоксидантной системы и повышением уровня спонтанной хемилюминесценции). Многоплановость и недостаточная изученность патогенетических механизмов развития КПЛ объясняет недостаточную эффективность традиционных методов лечения [8, 9].

Цель работы – изучение особенностей клинического течения КПЛ, процессов регуляции гуморального ответа и состояния неспецифической резистентности у больных КПЛ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 28 больных (13 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 22 до 60 лет. Наиболее многочисленную группу составили пациенты молодого возраста (от 25 до 35 лет). Клиническая картина заболевания была представлена зудящей монотипной сыпью, состоящей из полигональных, с блестящей поверхностью папул красно-фиолетового цвета, с пупкообразным вдавлением в центре. У всех больных выявлялся симптом Уйкхема. У 6 больных определялась положительная изоморфная реакция. У 16 пациентов патологический процесс носил симметричный характер, поражая сгибательную поверхность предплечий, внутреннюю поверхность бедер, паховую и подмышечные складки. У остальных больных высыпания располагались на коже передней и боковых поверхностей туловища, коже ягодиц и разгибательной поверхности конечностей. У 6 больных помимо высыпаний на коже наблюдались поражения слизистых оболочек. На слизистой оболочке щек, головке полового члена, преддверии влагалища выявлялись серовато-фиолетовые мелкие папулы в виде белесоватых сетчатых линий, а на поверхности языка – бляшки напоминающие лейкоплакию, у 2 больных на слизистой ротовой полости наблюдались многочисленные болезненные эрозивные дефекты. У 1 больного диагностирована гипертрофическая форма КПЛ, представленная, помимо типичных для данного заболевания полигональных папул, также бляшками буровато-красного цвета, располагающимися на передней поверхности нижней трети голени. У 3 пациентов выявлялись патологические изменения ногтевых пластинок кистей и стоп в виде продольной исчерченности, а также очагового помутнения ногтей. Длительность заболевания составляла от 2 мес до 10 лет. Причем у большинства пациентов первая манифестация заболевания наблюдалась более 1 года назад. 20 пациентов ранее получали разнообразное лечение, включавшее антигистаминные препараты, внутривенные инъекции глюконата кальция и тиосульфата натрия, антибиотики, синтетические антималярийные средства с временным клиническим эффектом. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) специфические IgG антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 обнаружены у 8 больных, суммарные – у 6. Положительные результаты ИФА были выявлены в основном у лиц с поражением слизистой оболочки рта и глотки, а также указаниями на периодическое появление клинических признаков простого пузырькового лишая.

Концентрацию цитокинов определяли в сыворотке крови больных токсидермией с помощью ИФА, используя наборы Pro-con (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Для определения литической активности натуральных клеток-киллеров (НК-клеток) использовали стандартный ³H-уридиновый микроцитотоксический тест. Содержание фактора ингибирования миграции макрофагов (МИФ) в сыворотке крови и его выработку периферическими мононуклеарными клетками измеряли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Содержание растворимых антигенов CD50 и CD54 (соответственно sCD50 и sCD54) определяли ИФА с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Методом ИФА в венозной крови определяли специфические антитела класса Ig к ВПГ-1 и ВПГ-2.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Word и Microsoft Excel (Windows). Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Статистическую значимость различий оценивали по t -критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В последние годы доказано, что увеличение выработки ИЛ-12, происходящее в том числе и под воздействием персистирующих в организме антигенов микробного и вирусного происхождения, способствует активизации клеточно-опосредованного иммунного ответа. Таким образом, ИЛ-12 является ключевым фактором, связывающим специфический иммунный ответ с процессами неспецифической защитной реакции. Анализ результатов лабораторных исследований показал, что в группе обследованных больных КПЛ наблюдалось уменьшение концентрации в периферической крови ИЛ-12 ($26,2 \pm 2,9$ пг/мл; при $35,6 \pm 3,4$ пг/мл у здоровых доноров). Таким образом, выявленное торможение выработки ИЛ-12

могло являться одним из факторов, приводящих к снижению резервов эффективной антивирусной защиты. В настоящее время считается, что ИЛ-10, продуцируемый Т-хелперами 1-го и 2-го порядка, осуществляет важную роль в деятельности регуляторного звена иммунной системы человека. Доказана способность ИЛ-10 блокировать механизмы гиперчувствительности замедленного типа, синтез провоспалительных интерлейкинов, процесс клеточной интернализации, предотвращая апоптоз. Проведенные исследования показали, что у больных красным плоским лишаем наблюдается статистически значимое по сравнению с референтными значениями уменьшение концентрации в крови ИЛ-10 до $4,5 \pm 0,4$ пг/мл (при $13,1 \pm 1,2$ пг/мл у здоровых доноров).

В многочисленных работах убедительно представлена основная функция цитокинов, заключающаяся в обеспечении взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Необходимым условием для осуществления этой функции является образование цитокинами комплекса с α_2 -Макроглобулином, который дает возможность последним проникать в клетки и взаимодействовать с клеточным ядром. α_2 -Макроглобулин является высокополимерным тетрамерным гликопротеином, состоящим из нескольких идентичных субъединиц. Результаты проведенных исследований позволили установить, что у больных КПЛ концентрация в сосудистом русле потенциального транспортера цитокинов (плазмина- α_2 -макроглобулина) статистически значимо снижена по сравнению с аналогичными данными у здоровых доноров и составляет $0,4 \pm 0,05$ пг/мл (при норме $0,8 \pm 0,07$ пг/мл). Таким образом, показано, что транспортный потенциал α_2 -макроглобулина по отношению к цитокинам сужается, что подразумевает высокую их конкуренцию за связывание с ним.

В реализации механизмов врожденного иммунитета большую роль играет система интерферонов. ИФН α и ИФН β усиливают активность макрофагов и естественных клеток киллеров, тормозят пролиферацию иммунорегуляторных клеток. ИФН γ способен стимулировать выработку различных радикалов, простагландинов и цитокинов, запуская процессы уничтожения макрофагами клеток-мишеней, направлять клеточный иммунитет по пути Т-хелперов 1-го порядка и тормозить синтез интерлейкинов Т-хелперов 2-го порядка. У больных КПЛ концентрация в сосудистом русле сывороточного интерферона существенно не отличалась от референтных значений ($4,2 \pm 0,5$ ЕД/мл; при $4,4 \pm 0,5$ ЕД/мл у здоровых доноров), так же как и титр сывороточного интерферона при спонтанной интерфероновой реакции лейкоцитов, который был незначительно снижен по сравнению с аналогичными значениями у здоровых доноров ($2,4 \pm 0,2$ ЕД/мл и $2,6 \pm 0,2$ ЕД/мл). Иные закономерности выявлены при исследовании индуцированной выработки ИФН γ лейкоцитами. У больных плоским лишаем выработка лейкоцитами ИФН γ при стимулирующем воздействии фитогеммагглютина была статистически значимо снижена по сравнению с таковой у здоровых доноров ($20,4 \pm 2,3$ ЕД/мл и 34 ± 3 ЕД/мл). Наряду с интерфероновой систе-

мой большое значение в обеспечении адекватных реакций врожденного иммунитета принадлежит естественной цитотоксичности. НК-клетки способны распознавать клетки, у которых не наблюдается экспрессии молекул HLA класса I, а также антитела, образовавшие иммунные комплексы с антигенами на поверхности клеток-мишеней. Проведенное изучение процессов естественной цитотоксичности показало, что у больных КПЛ функциональная активность НК-клеток, определяемая как цитотоксический индекс, оказалась статистически значимо повышенной по сравнению с референтными значениями ($82 \pm 6,1\%$ при норме $51,8 \pm 4,2\%$). Определенный интерес представляло изучение у больных КПЛ фактора ингибирования миграции макрофагов, способного блокировать миграцию фагоцитов. В результате проведенных иммунологических исследований выявлено статистически значимое превышение уровня фактора ингибирования миграции макрофагов над референтными значениями ($30,8 \pm 3,5$ и $6,2 \pm 0,8$ нг/мл соответственно). Причем наиболее высокая концентрация фактора ингибирования миграции макрофагов определялась у больных КПЛ, поражающим слизистые оболочки. Спонтанная продукция фактора ингибирования миграции макрофагов культурой моноцитов была также увеличена по сравнению с таковой у здоровых лиц. Однако эта разница не носила статистически значимый характер ($6,9 \pm 1,8$ нг/мл; при $5,3 \pm 1,7$ нг/мл у здоровых лиц). Вместе с тем при обработке конкавалина А наблюдалось резкое увеличение продукции МИФ моноцитами больных КПЛ значительно превышающую референтные значения ($67,5 \pm 8,1$ нг/мл и $28 \pm 4,8$ нг/мл соответственно).

Доказано, что антигены адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ICAM-3, LFA-1) принимают непосредственное участие в возникновении воспалительной реакции посредством межклеточных взаимодействий, приводящие к воспалению и обеспечивающих процесс поступления фагоцитов в очаги поражения. Антигены адгезии могут находиться в сыворотке крови как в растворимом состоянии, модулируя иммунологические реакции, так и удерживаться специальными рецепторами на поверхности клеточных мембран. Учитывая большое значение молекул адгезии в развитии воспаления, мы изучили их альтерацию у больных КПЛ. В результате исследований отмечена выраженная тенденция к увеличению сывороточного содержания антигенов sCD50 и sCD54 по сравнению с референтными значениями (соответственно $298,5 \pm 35,4$ МЕ/мл и $44 \pm 4,8$ МЕ/мл при $215,4 \pm 30,7$ МЕ/мл и $31,8 \pm 3,9$ МЕ/мл у здоровых лиц) и по мере прогрессирования заболевания. В то же время относительное количество мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ в крови больных КПЛ было снижено по сравнению с контролем (соответственно $33,8 \pm 4,1\%$ и $32,4 \pm 5,0\%$ при $57,8 \pm 5,1\%$ и $54,9 \pm 5,5\%$ у здоровых доноров) и продолжало уменьшаться в случаях поражения слизистых оболочек и массового возникновения свежих эфлоресценций на коже. Учитывая угнетающее действие на функциональную активность клеток и клеточную миграцию сывороточных антигенов CD50 и CD54, выявленные

изменения в системе антигенов адгезии в виде значительного роста ICAM-3 и ICAM-1 и уменьшения относительного количества мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ являются одним из механизмов развития патологического процесса при КПЛ. Уровень растворимых молекул адгезии можно считать одним из маркеров активности воспалительного процесса у больных КПЛ.

Таким образом, установлено, что к особенностям клинического течения КПЛ в настоящее время можно отнести частое появление первой манифестации заболевания у молодых людей, отсутствие излюбленной локализации высыпаний, нередкое поражение слизистых оболочек и нарастающая торпидность патологического процесса к стандартным методам лечения. Обсуждается триггерная роль вируса простого герпеса в возникновении КПЛ. Результаты проведенных исследований показали патогенетическое значение нарушений цитокинного статуса, диспропорций в содержании молекул адгезии и механизмов неспецифической резистентности в развитии КПЛ. Учитывая нарушения клеточно-опосредованной реактивности, можно предположить, что мишенью клеточной цитотоксичности у больных КПЛ являются антигены вирусной и бактериальной природы, связанные рецепторами эпидермоцитов и находящиеся в дермо-эпидермальном пространстве пораженной кожи и слизистых оболочек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ребора А. Плоский лишай. В кн.: Кацамбас А.Д., Лотти Т.М., ред. *Европейское руководство по лечению дерматологических болезней*. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 371-4.
2. Гаджимурадов М.Н. Гунаева А.А. Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; 3: 80-5.
3. Ломоносов К.М. Красный плоский лишай. *Лечащий врач*. 2003; 9: 30-1.
4. Загородняя Е.Б., Осольский Г.И., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М., Щеглов А.В. Иммуногистохимический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Фундаментальные исследования*. 2011; 10 (ч. 3): 495-7.
5. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. *Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ*. М.: Медицинская книга; 2008: 117-30.
6. Scheer M., Kawari-Mahmoodi N., Neugebauer J., Kübler A.C. Pimecrolimus (Elidel) for therapy of lichen ruber mucosae. *Mund. Kiefer. Gesichtschir.* 2006; 10(6): 403-7.
7. Polić M.V., Miskulin M., Solić K., Pluzarić V., Sikora M., Atalić B. Imbalanced concentrations of serum lipids and lichen planus. *Coll. Antropol.* 2014; 38(2): 595-9.
8. Thongprasom K., Dhanuthai K.J. Sterioids in the treatment of lichen planus: a review. *Oral. Sci.* 2008; 50(4): 377-85.
9. Turan H., Baskan E.B., Tunali S., Yazici S., Saricaoglu H.J. Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus. *Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1): 164-6.

Поступила 30.11.14

REFERENCES

1. Rebor A. Lichen planus. In: Katsambas A.D., Lotti T.M., eds. *European guidelines for the treatment of dermatological diseases*. Transl. from Engl. Moscow: MedPress-inform; 2008: 371-4. (in Russian)

2. Gadzhimuradov M.N., Gunaeva A.A. Atypical forms of lichen planus: clinical presentation, differential diagnosis, treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009; 3: 80–5. (in Russian)
3. Lomonosov K.M. Lichen planus. *Lechaschiy vrach*. 2003; 9: 30–1. (in Russian)
4. Zagorodnyaya E.B., Oskol'skiy G.I., Lushnikova E.L., Nepomnyaschikh L.M., Scheglov A.V. Immunohistochemical analysis of lichen planus of the oral mucosa. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 10 (vol. 3): 495–7. (in Russian)
5. Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Lomiashvili L.M. *Clinic, diagnosis and treatment of diseases of the mucous membranes of the mouth and lips*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2008: 117–30. (in Russian)
6. Scheer M., Kawari-Mahmoodi N., Neugebauer J., Kübler A.C. Pimecrolimus (Elidel) for therapy of lichen ruber mucosae. *Mund. Kiefer. Gesichtschir*. 2006; 10(6): 403–7.
7. Polić M.V., Miskulin M., Solić K., Pluzarić V., Sikora M., Atalić B. Imbalanced concentrations of serum lipids and lichen planus. *Coll. Antropol.* 2014; 38(2): 595–9.
8. Thongprasom K., Dhanuthai K.J. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *Oral. Sci.* 2008; 50(4): 377–85.
9. Turan H., Baskan E.B., Tunali S., Yazici S., Saricaoglu H.J. Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus. *Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1): 164–6.

Received 30.11.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.5-007.23-02:616-018.2]-036.1

Анетодермия в практике врача-дерматолога

Кондратьева Ю.С.¹, Ерошенко Н.В.¹, Гранина И.А.²

¹Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, 656038, г. Барнаул; ²ГБУЗ Краевой кожно-венерологический диспансер, 656045, г. Барнаул

Статья посвящена редкому заболеванию соединительной ткани – анетодермии, дерматозу с неясной этиологией, приводящей к деструкции эластических волокон и атрофии кожи в очагах поражения. Приведены исторические данные о дерматозе, вероятные причины возникновения, описаны клинические разновидности анетодермии, дифференциальный диагноз, представлены основные принципы медикаментозного, наружного и физиотерапевтического лечения. Подробно описаны три собственных клинических наблюдения анетодермии Ядассона, Швенцингера–Буцци и вторичной анетодермии после перенесенной ветряной оспы у пациентов разных возрастных групп. Приведенные случаи демонстрируют разнообразие клинических проявлений пятнистой атрофии кожи, широкий возрастной диапазон больных и вариативный анамнез заболевания у каждого пациента.

Ключевые слова: анетодермия; атрофия кожи.

Для цитирования: *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18 (1): 21–24

ANETODERMIA IN PRACTICAL DERMATOLOGY

Kondratyeva Yu.A.¹, Eroshenko N.V.¹, Granina I.A.²

¹Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation; ²Territorial Center of Skin and Sexually-Transmitted Diseases, 656045, Barnaul, Russian Federation

A rare disease of connective tissue is presented – anetodermia, a dermatosis of unknown etiology, leading to destruction of elastic fibrils and skin atrophy in the foci. Historical data on the dermatosis and its probable causes are discussed, clinical variants of anetodermia, differential diagnosis, and basic drug, topical, and spa therapies are described. The authors present three clinical observations of Jadasson's, Schwenninger-Buzzi's, and secondary anetodermias after varicella in patients of different age. These cases demonstrate a variety of clinical manifestations of spotted skin atrophy in patients of quite different age and the differences in the case histories.

Key words: anetodermia; skin atrophy.

Citation: *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18 (1): 21–24

Анетодермия (син. атрофия кожи пятнистая) – редкий дерматоз неясной этиологии, в основе которого лежит атрофия кожи и деструкция эластических волокон в очагах поражения [1].

Сведения об авторах:

Кондратьева Юлия Сергеевна, доктор мед. наук, доцент (julia_jsk@mail.ru); Ерошенко Наталья Васильевна, аспирант; Гранина Ирина Анатольевна, врач-дерматовенеролог.

Corresponding author:

Kondrat'eva Yuiya, MD, PhD, DSc, docent (julia_jsk@mail.ru).

Первое описание «идиопатической» пятнистой атрофии кожи принадлежит С. Pellizzari (1884), назвавшему свой случай «атрофической уртикарной эритемой». В 1891 г. J. Jadassohn сообщил о двух случаях своеобразного дерматоза, главным признаком которого была «поразительная рыхлость кожи» пораженных участков, почему он и предложил называть их анетодермией («анетос» от греч. *Anetos* – рыхлый, пустой). В том же году E. Schwenninger и F. Buzzi описали клинически несколько отличающуюся от ранее известных типов разновидность пятнистой атрофии кожи, как множественные доброкачественные опухолевидные поражения кожи [2].