
А.В. Караулов¹, А.В. Кильдюшевский², Ю.В. Молочкова³

¹ Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им И.М.Сеченова

² Отделение хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского

³ Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского

Clinical and immunological aspects in pathogenesis of the lichen planus

Аннотация

Красный плоский лишай (КПЛ) - подострый или хронический воспалительный дерматоз с поражением кожных покровов, слизистых оболочек полости рта, пищевода, глотки, конъюнктивы глаза и придатков кожи [1]. Доля его среди других дерматозов оценивается в 0,5-5% [2], а популяционная частота КПЛ полости рта - в 1-2% [3,4], что позволяет рассматривать его в качестве самого частого аутоиммунного поражения такой локализации. Ввиду тяжелого

течения заболевания в виде эритродермии, развития стриктур влагалища, уретры, пищевода, злокачественной трансформации и нередкой устойчивости к проводимой терапии КПЛ является важной междисциплинарной проблемой, в решении которой участвуют врачи многих специальностей.

И хотя иммунопатогенез КПЛ требует уточнения, большинство авторов ведущую роль в его развитии отводят аутоиммунному разру-

шению Т-клетками базальных кератиноцитов, измененных вирусными, лекарственными или другими антигенными агентами [5]. Иммунные нарушения при КПЛ можно рассматривать в связи с недостаточностью регуляторных механизмов, а само заболевание протекает по IV типу иммунологических реакций с участием Т-клеток, их растворимых продуктов и макрофагов, что приводит к клональной экспансии антигенспецифических Т-клеток [6].

Отмечается также, что иммунные нарушения при КПЛ зависят от сроков заболевания. Например, в воспалительном инфильтрате ранних элементов значительно повышено количество антигенпрезентирующих клеток Лангерганса (КЛ) [7], а в поздних преобладают лимфоциты [8].

Клинически типичный КПЛ характеризуется зудящими папулами: плоскими, розово-фиолетовыми, диаметром 1-5 мм, с полигональными очертаниями, четкими границами и гладкой, блестящей поверхностью. В центре большинства свежих элементов имеются точечное вдавление. На поверхности папул определяется кружевная сеть беловатых линий и точек (сетка Уэкхема). Патологический процесс симметричный, в первую очередь поражает сгибы лучезапястных суставов и предплечий, переднюю поверхность голеней, крестец, шею, ягодицы, половые органы. Элементы обычно изолированные, но могут сливаться, иногда вплоть до эритродермии.

Помимо типичной формы КПЛ выделяют атипичные, при которых сыпь может быть наряду с лихеноидными элементами представлена пятнами (в том числе пигментными), везикулами, буллезными, гиперкератотическими или атрофическими элементами [9].

Высыпания во рту в типичных случаях представлены белыми сетчатыми пятнами или кружевной сетью беловатых линий, напоминающей сетку Уэкхема, а в атипичных – эрозивными (эрозивно-язвенными), атрофическими, буллезными очагами.

Между типичным и атипичным КПЛ также имеются различия. Так, в развитии атипичного эрозивного КПЛ полости рта существенная роль отводится повышению экспрессии коллагеназы (ММР-1) и стромелиазина (ММР-3), тогда как при типичном КПЛ той же локализации их уровень остается низким [10].

Исходя их классификации КПЛ, принято выделять острый (продолжительностью до 1 месяца), подострый (до 6 месяцев) и хронический (более 6 месяцев) периоды КПЛ [7,11].

В связи с этим представляет интерес изучение и уточнение особенностей иммуногенеза КПЛ для разработки адекватных лечебных мероприятий на разных стадиях патологического процесса.

Клинико-иммунологическое обследование проводилось нами в двух группах пациентов с типичным распространенным КПЛ.

I группа включала 20 больных с подострым КПЛ, в том числе 8 мужчин и 12 женщин в возрасте от 44 до 62 лет ($47 \pm 5,6$ лет) с давностью заболевания от 1 до 5,5 месяцев ($3,0 \pm 0,2$ месяцев).

II группа – 20 больных с хроническим КПЛ, в том числе 6 мужчин и 14 женщин в возрасте от 47 до 64 лет ($49 \pm 7,5$ лет) с давностью заболевания от 7 месяцев до 12 лет ($12,2 \pm 1,4$ месяца).

Обе группы были однородными по полу, возрасту, частоте вовлечения в патологический процесс слизистых оболочек и ряду других показателей (табл.1).

В обеих группах примерно в одинаковом количестве были представлены линейные и кольцевидные разновидности типичного КПЛ, а также синдром перекрытия (*overlap*) типичного КПЛ с красной волчанкой, и с буллезным пемфигоидом (табл.2).

Группы также существенно не различались по характеру сопутствующей патологии (табл.3).

Типичный КПЛ на коже был представлен полигональными фиолетовыми папулами 1-5 мм в диаметре с гладкой, преимущественно плоской поверхностью и наличием на ней сетчатого узора в виде сетки Уэкхема и/или центрального пупковидного вдавления. Сыпь располагалась симметрично, прежде всего, в области сгибов конечностей, передней поверхности голеней и стоп, на половых органах.

Линейный КПЛ был представлен слившимися в линию папулами, *кольцевидный* – элементами в виде колец, сформированных путем обратного развития папул и бляшек с центральной атрофией и западением или путем слияния мелких папул, *зостериформный* – папулами, расположенными по ходу нервных сплетений после герпетической инфекции.

Overlap-синдром КПЛ с красной волчанкой характеризовался полигональными папулами типичного КПЛ на конечностях с расположенными на лице красно-фиолетовыми бляшками неправильной формы; *overlap-синдром* КПЛ с буллезным пемфигоидом – пузырями и пузырь-

Таблица 1. Клинические особенности больных типичным КПЛ в группах I и II

Характеристика больных	Группа I (20 чел.)	Группа II (20 чел.)
Мужчины	8	6
Женщины	12	14
Возраст мужчин в среднем	42,2±9,4	55±11,8
Возраст женщин в среднем	48,6±13,2	47,8±10,4
Продолжительность болезни в среднем	3,0±0,2 месяцев	12,2±1,4 месяца
Лечились ранее	8	20
В том числе системными кортикостероидами	4	12
Поражение кожи	20	20
Поражение слизистых оболочек	12	13
Поражение кожи и слизистых оболочек одновременно	12	13

Клиническая форма [12]	Количество больных в группе I (n=20) с поражением кожи/ полости рта	Количество больных в группе II (n=20) с поражением кожи/ полости рта
Типичная	16/10	15/11
Разновидности:Кольцевидная	2/1	1/0
Линейная	1/1	2/1
Зостериформная	0/0	1/1
Overlap синдром с буллезным пемфигоидом	0/0	1/0
Overlap синдром с дискоидной красной волчанкой	1/0	0/0

Нозологическая форма	Количество больных в группе I (n=20)	Количество больных в группе II(n=20)
Гипертоническая болезнь	6	5
Хронический гастрит	4	5
Желчнокаменная болезнь	3	4
Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки	2	1
Гипотиреоз	2	1
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	2	3
Хронический вирусный гепатит С	2	3
Хронический пиелонефрит	1	1
Многоформная эксудативная эритема	0	1
Бронхиальная астма	1	2
Подагра	1	1

ками с прозрачным содержимым, на месте которых через 2 недели появлялись зудящие папулезные высыпания типичного КПЛ.

Высыпания на *слизистой оболочке полости рта* были представлены сетью из беспорядочно перекрещивающихся между собой белых полос в области щек, десен, боковой и дорзальной частей языка, твердого и мягкого неба, дна полости рта, красной каймы губ, бессимптомных (за исключением КПЛ дорзальной поверхности языка, отличавшихся выраженной болезненностью).

КПЛ слизистой оболочки *половых органов* проявлялся эритемой с сетью беспорядочно перекрещивающихся белых полос, сопровождавшихся зудом и жжением.

Экспрессию антигенов на лимфоцитах определяли методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов, маркеров активации и адгезии: CD3, CD4, CD8, CD16, CD11b, HLA-DR, CD25, CD38.

Выявление фиксированных иммуноглобулинов и иммунных комплексов осуществлялось методом прямой иммунофлуоресценции [13] с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против IgG, IgA, Ig M и сыворотки против 3-го компонента комплекса (НИИ Э и М им. Н.Г.Гамалеи).

Полученные результаты сравнивались с таковыми в группе здоровых доноров и в двух группах больных – также в подострой и хронической стадиями КПЛ.

Статистический и корреляционный анализ проводили с использованием программы Statistica v.6.0.

Как видно из табл.4, абсолютное количество CD3 клеток, существенно увеличенное при подостром КПЛ, сохранялось и на хроническом этапе болезни, хотя и было недостоверным. Причем повышение абсолютного уровня Т-лимфоцитов было обусловлено хелперной и супрессорной субпопуляциями этих клеток, но в хронической стадии болезни абсолютное количество последних было несколько ниже.

Экспрессия HLA-DR была значительно выше нормы в начале болезни и имела тенденцию к снижению по мере ее прогрессирования, а экспрессия CD25 была в одинаковой степени существенно повышена на обеих стадиях КПЛ.

С целью уточнения механизмов межклеточного взаимодействия на разных стадиях КПЛ нами проводился корреляционный анализ экспрессии линейных маркеров с молекулами активации и адгезии в каждой из групп пациентов.

Наличие высокой степени корреляционной зависимости между экспрессией молекул второ-

Экспрессия кластеров дифференцировки лимфоцитов	Обследуемые группы						p
	Здоровые доноры		Больные КПЛ давность заболевания				
			до 6 мес. (n=20) (группа I)		более 6 мес. (n=20) (группа II)		
	(%)	(10 ⁹ /л)	(%)	(10 ⁹ /л)	(%)	(10 ⁹ /л)	
Лимфоциты	24,0±3,2	1,20±0,16	29,9±8,56	1,81±0,52	31,4±5,97	1,93±0,36	**
CD3	62,8±1,2	0,75±0,01	73,4±7,7	1,33 ±0,14	63,9±12,4	1,23±0,24	*
CD4	37,1±1,2	0,45±0,01	41,8±14,0	0,76 ±0,25	37,2±10,2	0,72±0,20	*
CD8	25,5±0,8	0,31±0,01	41,1±7,7	0,74±0,14	35,7±7,8	0,69 ±0,15	***
CD16	18,8±1,5	0,23±0,02	20,2±9,02	0,37±0,16	25,9±8,3	0,5±0,16	**
CD4/ CD8 (ед)	1,5±0,4	-	1,05±0,53	-	1,11± 0,75	-	***
CD11b	26,8±0,8	0,32±0,01	36,0±16,5	0,65±0,30	49,0±12,5	0,95±0,24	**
HLA-DR	9,8±0,5	0,12±0,01	18,8±7,7	0,34±0,14	15,9±5,58	0,31±0,11	***
CD38	30,6±1,5	0,37±0,02	50,7±13,8	0,92±0,25	55,5±11,9	1,07±0,23	***
CD25	4,2±0,2	0,05±0,01	20,8±10,4	0,38±0,19	14,1±4,5	0,27±0,09	***

*- p <0,05 между здоровыми донорами и пациентами группы I в абсолютных значениях.

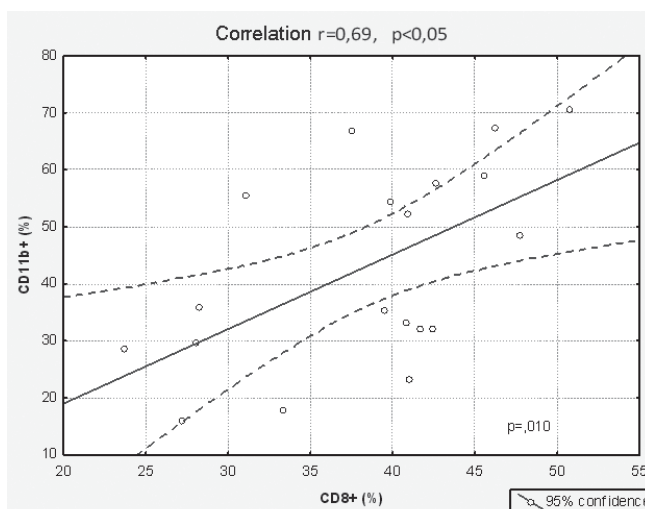
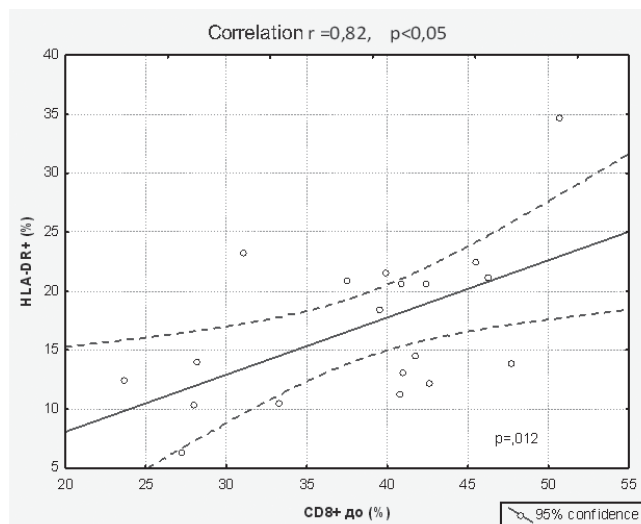
**-p <0,05 между здоровыми донорами и пациентами группы II в абсолютных значениях.

го класса гистосовместимости HLA-DR и экспрессией цитолитических лимфоцитов (CD8) ($r=0,82; p<0,05$) (рис.1) в I группе не только указывало на повышенное присутствие этих клеток в подострой стадии КПЛ, но и на их повышенную активность, что свойственно аутореактивным Т-лимфоцитам. У больных II группы такая зависимость была менее выражена.

Достоверная корреляция ($r=0,58, p<0,05$) между CD8 и интегриновой молекулой адгезии CD11b вне зависимости от стадии болезни свидетельствовала о возможности трансэндотелиальной миграции аутореактивных Т-лимфоцитов (CD8) к клеткам-мишеням - кератиноцитам. Однако в I группе отмечалась более вы-

раженная степень корреляционной зависимости этих показателей ($r=0,69, p<0,05$), указывающая на более агрессивный аутоиммунный процесс со стороны аутореактивных цитолитических Т-лимфоцитов в подострой стадии КПЛ (рис.2.).

Полученные данные позволяют предположить, что биохимическая модификация антигенной структуры кератиноцитов при подостром КПЛ приводит к индукции специфических CD8 Т-лимфоцитов с агрессией против собственных клеток. Нами показано, что эти клетки способны мигрировать через сосудистый эндотелий благодаря экспрессии на их мембране интегриновой молекулы адгезии



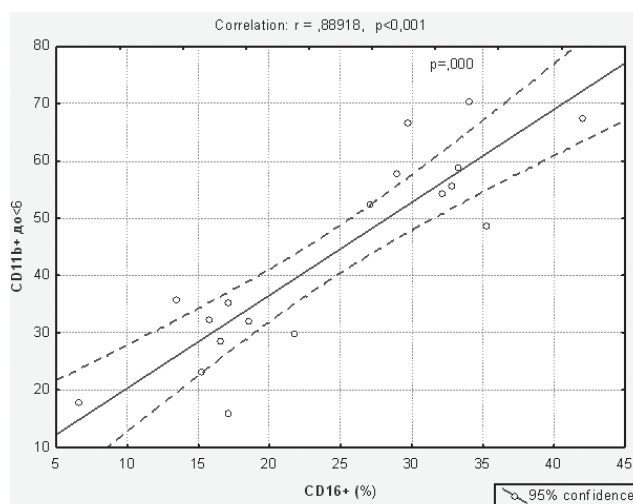
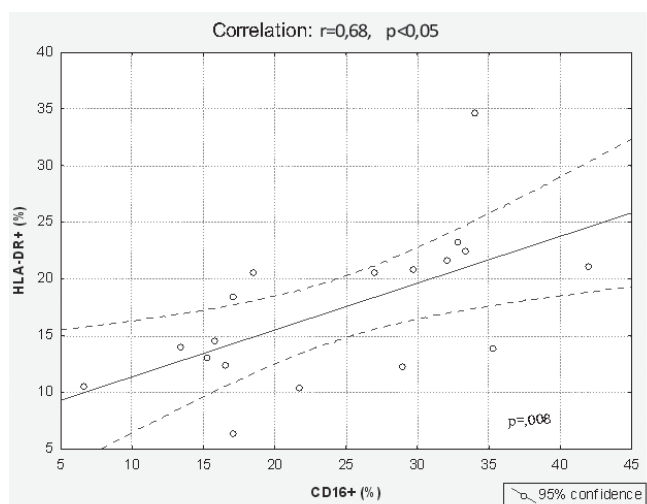
CD11b, атакуя клетки-мишени – кератиноциты, индуцируя в них процессы апоптоза.

Это не противоречит гипотезе о начале КПЛ в результате антигенной стимуляции кератиноцитов, сопровождающейся трансформацией их генома и выходом на периферию аутореактивных цитолитических Т-клеток и аутоантител [14-16].

В противоположность этому, абсолютное количество естественных киллерных лимфоцитов (CD16) возрастало в хронической стадии КПЛ. Так, если в I группе это увеличение было незначительным ($0,37 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, при норме $0,23 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$), то во II- достоверным ($0,5 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

При корреляционном анализе естественных киллерных лимфоцитов (CD16) с молекулой комплекса гистосовместимости HLA-DR в обеих группах была также выявлена высокая степень их корреляционной зависимости, которая возрастала по мере прогрессирования заболевания (в хронической стадиях заболевания ($r=0,68$, $p < 0,05$) (рис. 3). Присутствие этой молекулы на естественных киллерных клетках характерно и в норме.

Высокая степень корреляционной зависимости между киллерными лимфоцитами (CD16) и интегриновой молекулой адгезии (CD11b) ($r=0,89$, $p < 0,01$) (рис. 4) также свидетельствует о возможности трансэндотелиальной миграции



этих клеток к клеткам-мишеням и эта зависимость, в противоположность таковой между CD8 и интегриновой молекулой адгезии (CD11b), нарастала по мере прогрессирования болезни.

Что касается абсолютного количества лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CD38, то оно было достоверно повышенным в обеих группах с тенденцией к увеличению во II группе (при норме $0,37 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, в I группе $0,91 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$, во II группе $1,07 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). Эта молекула регулирует активацию зрелых миелоидных дендритных клеток и играет важную роль в их трансэндотелиальной миграции. Ее повышенная экспрессия наблюдается на ранних предшествующих Т-лимфоцитов и лимфоплазмацитах, секретирующих специфические иммуноглобулины, в результате активации их ИЛ-4 и ИЛ-5 со стороны CD4 клеток [17-19].

Полученные результаты свидетельствуют о наличии при подострой и хронической стадиях КПЛ существенных иммунологических различий.

Причем на хронической стадии болезни преобладающее значение в генезе аутоиммунного процесса приобретают естественные киллерные лимфоциты (CD16). Они способны напрямую, через белки системы КИР (киллерный иммуноглобулин-подобный рецептор) при участии молекул главного комплекса гистосовместимости взаимодействовать с чужеродным или модифицированным собственным белком, подвергая данную клетку киллингу. В этот период наиболее активна и гуморальная составляющая иммунитета – повышается количество клеток, экспрессирующих молекулу CD38, которая ас-

социирована с лимфоцитами, клетками, способными синтезировать растворимые формы иммуноглобулинов – аутоантитела.

Итак, исходя из клинико-иммунологического анализа полученных данных, мы пришли к следующим выводам:

1. Клиническая картина типичного КПЛ с лихеноидными высыпаниями сопровождается различными иммунными нарушениями, которые различаются в зависимости от стадии заболевания.
2. В подострой стадии типичного КПЛ иммунные нарушения характеризуются патологической агрессией со стороны аутореактивных CD8 Т-лимфоцитов, способных мигрировать через сосудистый эндотелий к кератиноцитам, на что указывает достоверное повышение CD8 клеток и их высокая корреляционная связь с молекулами HLA-DR и интегриновой молекулой адгезии CD11b; в хронической - иммуновоспалительный процесс обусловлен преимущественно активированными CD16 клетками, имеющих возможность к трансэндотелиальной миграции, что обусловлено увеличенным их количеством, ассоциации с молекулами HLA-DR и молекулами адгезии CD11b.
3. Высокая активность гуморальной составляющей иммунитета при КПЛ, вне зависимости от стадии заболевания подтверждается высокой экспрессией молекулы CD38, ассоциированной с лимфоцитами в обеих группах пациентов. Полученные данные были положены в основу разработки новых, более эффективных подходов к лечению распространенного типичного КПЛ.

1. Lodi G., Giuliani M., Majorana A. et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2004; Vol.151: 1172-1181.

2. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Молочков В.А. Лихены. Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. Ю.К.Скрипкина. Ю.С.Бутова, О.Л.Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 703-725.

3. Arduino P.G., Carbone M., Della Ferrera F. et al. Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double-blind controlled study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; Vol.28: P.475-482.

4. Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P.B. et.al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2007; Vol.103, Suppl.S.25: e1-12.

5. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. 2012, М.:БИНОМ, 328 с.

6. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2003; №3: 10-23.

7. Iijima W., Ohtani H., Nakayama T. et.al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am. J. Pathol.* 2003; Vol.163: 261-268.

8. De Panfilis G., Manara G., Ferrari C. et al. Imbalance in phenotypic expression of T cell subpopulations during different evolutionary stages of lichen planus lesions. *Acta. Derm. Venereol.* 1983; Vol. 63: 369-75.

9. Gupta L.K, Garg A., Khare A.K. et al. Lichen planus presenting as erythroderma. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2012; Vol.78: 409.
10. Mazzarella N., Femiano F., Gombos F. et al. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2006; Vol.20: 953-957.
11. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Клиника, иммунопатогенез и терапия красного плоского лишая. *РМЖ* 1998; Т.6: 348-350.
12. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай. Саратов: издательство Саратовского университета, 1990, 176 с.
13. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Иммунолюминесценция в медицине / Под ред. Е.Н. Левиной. М., 1977: 145-183.
14. Летаева Л.В., Филимонкова Н.Н. Красный плоский лишай: обзор литературы. *Уральский медицинский журнал* 2011; №8: 105-109.
15. Kimkong I., Hirankarn N., Nakkuntod J. et al. Tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to oral lichen planus. *Oral. Dis.* 2011; Vol.17: 206-209.
16. Roopashree M.R., Gondhalekar R.V., Shashikanth M.C. et al. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. *J. Oral. Pathol. Med.* 2010; Vol.39: 729-34.
17. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально - значимых заболеваниях. *Российский биотерапевтический журнал* 2005; №2: 100-105.
18. Frasca L., Fedele G., Deaglio S., et. al. CD38 orchestrates migration, survival, and Th1 immune response of human mature dendritic cells. *Blood.* 2006; V.107: 2392-2399.
19. Deterre P., Berthelie V., Bauvois B. et al. CD38 in T- and B-cell functions. *Chem. Immunol.* 2000; V.75: 146-168.

Сведения об авторах:

Караулов Александр Викторович – заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки, проф., д.м.н.

Кильдюшевский Александр Вадимович – ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф.Владимирского, д.м.н., профессор

Молочкова Юлия Владимировна – научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Поступила 20.05.2014 г.